

ACTA

LITTERARUM AC SCIENTIARUM REG. UNIVERSITATIS HUNG. FRANCISCO-JOSEPHINAE

Sectio: MEDICORUM.

Redigunt: N. JANCÓS — L. JANKOVICH.

TOM. IV.

FESTSCHRIFT

PROF. D^R. NIKOLAUS VON JANCÓS



KIADJA: A M. KIR. FERENCZ JÓZSEF-TUD. EGYETEM BARÁTAIÉK EGYESÜLETE.

EDITOR: SODALITAS AMICORUM UNIVERSITATIS FRANCISCO-JOSEPHINAE.

SZEGED,

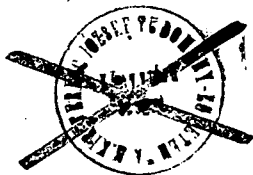
SZEGED VÁROSI NYOMDA ÉS KÖNYVKIADÓ R.-T.

1929.



Francis M. Miller

Autorisierte Übersetzung von Dr. E. EGÁN.



50283



GEWIDMET

HERRN PROFESSOR

Dr. NIKOLAUS VON JANCSÓ

DIREKTOR DER MED. KLINIK DER KGL. UNG. FRANZ-JOSEF UNIVERSITÄT
IN SZEGED, ZU SEINEM SECHZIGSTEN GEBURSTAG

Szeged, den 14-ten Oktober 1928

von seinen SCHÜLERN.

INHALTSVERZEICHNIS:

	Seite
Dr. J. v. AJTAY: Die Bestimmung der Blutmenge mit der Farbstoff-Injektions-Methode bei Gesunden unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und der Körperoberfläche	7
Dr. L. ARMENTANO: Die Wirkung verschiedener Ernährungsweisen auf die alimentäre Hyperglykämie bei Gesunden	15
Dr. L. v. BARÁTH: Der diagnostische Wert des Blutbildes bei Scharlach	34
Dr. L. v. BERKESY: Über die chromoskopische Untersuchung des Magens	44
Dr. R. v. ENGEL: Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose	53
Dr. K. HORVÁTH: Zum Nachweis intravenös injizierter Arzneimittel im Liquor	79
Dr. F. v. KOVÁTS: Ein einfaches Verfahren zur Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem Sputum	87
Dr. K. KOVÁCS: Eine Halsrippe als Ursache einer Einseitigen Raynaud-schen Krankheit	91
Dr. A. LAJOS: Über die diuretische Wirkung des „Novurit“	97
Dr. ST. v. POGÁNY: Einige Angaben über die Beziehung der Witterungsverhältnisse zu dem gehäuften Auftreten innerer Erkrankungen	106
Dr. B. PURJESZ: Die Rolle der Lunge bei dem Abbau der roten Blutkörperchen	113
Dr. G. RADVÁNYI: Versuche mit der Leberbehandlung der Bartonellenanämie der Ratten	123
Dr. K. REJTÖ: Über den Zusammenhang zwischen Ekzem der Haut und den Säureverhältnissen des Magensaftes	129
Dr. I. B. SIMON u. Dr. M. WEINMANN: Die Rolle des retikuloendothelialen Apparates bei der Entstehung der experimentellen Endokarditis	134
Dr. L. TOKAI: Das familiäre Vorkommen angeborener Herzleiden . . .	139
Dr. L. v. VARGA: Die Bewertung der toxischen neutrophilen Granulationen und der degenerativen Zeichen im Blutbild	145



Aus der mediz. Klinik d. kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Vorst.: Dr. N. v. JÁNCsó, o. ö. Prof.)

Die Bestimmung der Blutmenge mit der Farbstoff-Injektions-Methode bei Gesunden unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und der Körperoberfläche.

von Dr. J. v. AJTAY.

Zur Bestimmung der Blutmenge werden im allgemeinen zwei Verfahren angewendet: das eine ist das Injektionsverfahren, zu welchem auch das Verdünnungsverfahren von VALENTIN, MALASSEZ, PLESCH u. a., das optische Verfahren von ABDERHALDEN-SCHMID und das antitoxische Verfahren von EHRLICH-LAZARUS, BEHRING gehören. Hierher gehört auch noch das Farbstoff-Injektionsverfahren amerikanischer Forscher. Das zweite ist das Inhalationsverfahren von GREHANT und QUINQUAND, HALDENE und SMITH, ZUNTZ und PLESCH.

Wir verwendeten zu unseren Untersuchungen das Farbstoff-Injektionsverfahren von KEITH-GERATHY und ROWNTREE, da sich seine Ausführung einfach gestaltet und keine besondere Apparatur erheischt.

Das Verfahren gestaltet sich im Wesentlichen folgendermassen: aus der einen Armvene des zu untersuchenden Person werden 10 cm³ in ein Zentrifugenröhrchen, das zur Verhinderung der Gerinnung etwas Natriumoxalat in Pulverform enthält, aufgefangen. Die Kanüle wird in der Vene belassen und durch dieselbe eine Farbstofflösung von bestimmter Konzentration und in einer dem Körpergewicht der Versuchsperson entsprechenden Menge injiziert. Nach 3 und 6 Minuten, also zu einer Zeit, wo der Farbstoff im Blute schon gut verteilt und noch bei maximaler Konzentration ist, werden aus der anderen Armvene in zwei andere Zentrifugenröhrchen ebenfalls je einige cm³ Blut entnommen. Mit dem

vor der Farbstoff-Injektion entnommenen Blute werden auch die Hämatokrit-Röhrchen gefüllt und diese mit den drei Zentrifugenröhrchen zentrifugiert. Mit dem ungefärbten Plasma wird eine Standard-Farbstofflösung von bekannter Konzentration angefertigt und mit dieser der Keil des AUTENRIETH-KÖNIGSBERGER-schen Colorimeters gefüllt. Mit Hilfe dieses Instrumentes lässt sich die Farbenkonzentration des nach der Injektion entnommenen Blutes, hieraus wieder die Menge des Blutplasmas, ferner unter Benützung der Volumperzent-Zahl der Zellelemente die Gesamtmenge des zirkulierenden Blutes nach der Formel der Verfasser dieser Methode leicht berechnen.

Bei unseren Untersuchungen verwendeten auch wir Vitalrot in einer 1,5%-igen Lösung. Von dieser Farbstofflösung werden 5 cm³ pro Kg Körpergewicht (entspricht 3mg Farbstoff) ganz beschwerdelos ertragen. Irgendwelche bedeutendere unangenehme Nebenerscheinungen waren nicht zu beobachten. Bloss in 4 Fällen stellte sich einige Stunden nach der Injektion kurze Zeit dauernder und spontan wieder schwindender Kopfschmerz ein.

Vitalrot hat wie die anderen gebräuchlichen roten Farbstoffe den Nachteil, dass es in dünnen Lösungen von der gelblichen Farbe des Plasmas zu wenig absticht; man muss daher bei den colorimetrischen Messungen sehr vorsichtig vorgehen. Ein weiterer Nachteil der roten Farben ist, dass die geringste Hämolyse eine colorimetrische Bestimmung unmöglich macht. Es wurden zu derartigen Untersuchungen auch schon Versuche mit blauen Farbstoffen (z. B. Trypanblau) ausgeführt, da dabei aber die Versuchsperson auf eine gewisse Zeit blau gefärbt wird, dachten wir gar nicht an deren Verwendung.

Unsere Untersuchungen hatten den Zweck, uns davon zu überzeugen, ob die Farben-Methode bei ihrer Einfachheit an Genauigkeit anderen Verfahren gleichkomme, ob sich unsere Ergebnisse mit denen anderer Forscher decken, zu welchem Ergebnis die Bestimmung der Blutmenge bei Gesunden führe, welches Verhältnis zwischen dem Plasma und den Zellelementen einerseits und diesen und dem Körpergewicht bzw. der Körperoberfläche andererseits bestehe und schliesslich in wiefern die bei Gesunden erhaltenen Ergebnisse in der Pathologie verwertet werden können. Zu unseren Untersuchungen meldeten sich in freundlicher Weise eine Anzahl von Studenten der Medizin freiwillig, von

denen wir bei 17 gesunden kräftigen jungen Leuten im Alter von 20—26 die Versuche ausführten.

Die Untersuchungen wurden bei jeder Versuchsperson morgens nüchtern unter stets gleichen Bedingungen ausgeführt.

So einfach und leicht die Ausführung des Verfahrens auch ist, können sich dennoch allzuleicht auch Fehler einstellen. Diesem Umstand ist es wahrscheinlich zuzuschreiben, dass die Frage der Blutmenge unter normalen Umständen auch heute noch nicht vollkommen aufgeklärt ist. Mit verschiedenen Methoden erhielt man verschiedene Ergebnisse, doch zeitigte auch dieselbe Methode in der Hand verschiedener Autoren nicht immer dasselbe Resultat. (GRIESBACH). Eine Fehlerquelle kann z. B. dadurch entstehen, dass ein geringer Teil des Farbstoffes unbemerkt paravenös verabreicht wird oder aber wenn etwa in dem zur Bestimmung entnommenen Blute Hämolyse auftritt, ohne dass dies bemerkt wird. Bei unseren Versuchen störte uns anfangs die Hämolyse recht häufig, sie war dadurch zu beseitigen, dass wir der Farbstofflösung nach BRUGSCH-SCHITTENHELM 0,5% Kochsalz hinzufügten und möglichst sofort nach der Blutentnahme zentrifugierten.

Um über unsere erste Frage - Genauigkeit, Brauchbarkeit der Methode - Klarheit zu schaffen, wurde zuerst bei Gesunden die Methodik genau bestimmt und gleichzeitig die Plasma- und Blutmenge berechnet. Nach 6—7 Tagen wurde bei denselben Personen und unter genau denselben Bedingungen die ganze Untersuchung wiederholt. In Folgendem seien einige Ergebnisse kurz erwähnt:

I. Bestimmung	II. Bestimmung	Unterschied zwischen
cm ³ Blutplasma	cm ³ Blutplasma	I. und II. in %
1. 3103	3014	3
2. 2637	2680	2
3. 3129	3092	1
4. 3157	3190	1

Nach KEITH, BERGER, ERNST-WOLLHEIM u. a. soll der Versuchsfehler bei der Bestimmung der Plasmamenge nicht mehr als $\pm 2-3\%$ betragen. Von den hier angeführten Fällen beträgt der Fehler bloss in einem Falle 3%, sonst weniger. Dies spricht für eine genügende Genauigkeit und praktische Brauchbarkeit des verwendeten Verfahrens und gleichzeitig auch für eine geringe



TABELLE I.

Nr.	Körper- gewicht in kg.	Körper- höhe in cm.	Körperober- fläche in cm ²	Erythrocyt pro mm ³	Haemo- globin %	Erythrocyt volumen %	Plasma- menge cm ³	Plasma cm ³ pro kg.	Plasma pro 100 cm ² Körp. o. fläche	Blut menge cm ³	Blut cm ³ pro kg.	Blut cm ³ pro 100 cm ² K. o. F.
1.	64	168	17,260	4,530,000	86	43	3058	47·7	17·7	5364	83·8	31·0
2.	57	165	16,180	4,760,000	95	44	3103	54·4	19·2	5535	97·0	34·2
3.	64	171	17,420	4,120,000	84	42	2813	43·9	16·2	5367	83·8	30·9
4.	60	163·5	16,370	5,140,000	85	49	2637	43·9	16·1	5170	81·1	31·6
5.	63	174·5	17,500	4,930,000	92	46	2930	46·5	16·7	5426	86·1	31·0
6.	65	174	17,820	5,370,000	112	50	3380	52	18·9	6760	104·0	37·9
7.	53	154·5	14,960	5,130,000	105	47	3072	56	20·5	5796	109·3	38·7
8.	72	175	18,620	5,550,000	101	52·8	3310	45·9	17·8	7012	97·3	37·7
9.	66·5	174	17,990	5,380,000	98	50·6	3129	47	17·4	6334	95·2	35·2
10.	75	180	19,190	5,240,000	102	45	3157	42	16·5	5740	76·5	29·9
11.	69·4	169	18,030	4,320,000	90	42	2953	42·5	16·4	5091	73·3	28·2
12.	55	160	15,630	4,760,000	105	45	2633	48·7	17·2	4873	88·6	31·2
13.	71	171	18,410	5,010,000	96	45	3550	50	19·3	6454	90·9	35·0
14.	55	164	15,920	4,900,000	105	46	2588	47	16·3	4793	87·7	30·1
15.	66	174	17,950	5,060,000	97	47	2640	40	14·7	4981	75·4	27·7
16.	76	170	18,750	5,760,000	110	51	3040	40	16·2	6204	81·6	33·1
17.	69	162	17,380	4,370,000	96	38	3580	51·9	20·6	5781	83·7	33·3
Durch- schnitt:	64·7						3036	47·2	17·5	5687·1	87·9	32·5

praktisch nicht in Betracht kommende Schwankung der Plasma-Werte.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bezüglich den ersten Teil, der von uns gestellten Fragen, sind aus folgender Tabelle ersichtlich. Wir teilen hier bloss jene Fälle mit, bei denen u. W. Versuchsfehler ausgeschlossen waren. Erhielten wir dennoch unerwartete Werte, dann wurde die Untersuchung wiederholt, wie z. B. in den Fällen 6., 7., 8., 11. und 15. der Tabelle, bei denen die Werte verhältnismässig niedrig bzw. hoch waren.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse unserer wenigen Untersuchungen mit den Ergebnissen von KEITH, GERATHY und ROWNTREE u. a. Autoren, die dasselbe Verfahren benützten, finden wir, dass diese im Wesentlichen übereinstimmen. KEITH, GERATHY und ROWNTREE fanden, dass die Blutmenge $\frac{1}{11,4}$ des Körpergewichtes beträgt. Wenn man für das Blut durchschnittlich 1038 als spezifisches Gewicht nimmt, dann ergibt sich nach unserer Tabelle für dieselbe Verhältniszahl $\frac{1}{10,96}$, was einen geringen Unterschied von bloss $\frac{1}{0,44}$ bedeutet. Die verhältnismässig stärkere Differenz zwischen den bei den einzelnen Personen erhaltenen Werten erklärt sich ohne weiteres aus dem Umstand, dass das Körpergewicht und die Körperoberfläche der Versuchspersonen starke Unterschiede aufwies.

Für die Plasmamenge erhielten wir Werte zwischen 2588 (Fall 14) und 3580 (Fall 17). Aus diesen Werten kann man aber nur bei Berücksichtigung der Körperoberfläche und des Körpergewichts auf die Plasmamenge schliessen. Sobald aber diese Relativität in Betracht gezogen wird, zeigt sich, dass die Plasmawerte zwischen bedeutend engeren Grenzen schwanken. Auf das Körpergewicht berechnet erhielten wir Plasmawerte von 40 bis 54,4 cm³ pro kg., im Durchschnitt 47,2 cm³ d. s. 48,43 g.

Noch grösser sind die Schwankungen unter den Werten der Blutmenge. Hier erhielten wir als Minimum 4793 cm³ (Fall 14), als Maximum 7012 cm³ (Fall 8), als Durchschnittswert 5687,1 cm³. Dass die Schwankungen hier auch relativ grösser sind, folgt daraus, dass die Zahl der roten Blutkörperchen im mm³ auch stark verschieden ist. Dies hat — wenn auch nicht immer im gleichen Verhältnis — zur Folge, dass die mit dem Hämatokrit erhaltenen Werte und somit auch die Werte der Blutmenge differieren. Die

mit dem verwendeten Verfahren erhaltenen Blutmengen-Werte sind also auch nur unter Beachtung auch anderer Daten zu verwerten.

Wenn man nun das Verhältnis der erhaltenen Werte zu dem Körpergewicht und der Körperoberfläche genauer betrachtet, so wird dieser eben erwähnte Unterschied zwischen den Plasmamengen- und Blutmengen-Werten noch deutlicher: Bei der Untersuchung der Plasmamenge erhielten wir auf ein Kg. Körpergewicht berechnet Werte von 40 bis 54,4 cm³, während die entsprechenden Werte für die Blutmenge zwischen 73,3 und 109,3 cm³ schwankten. Ebenso ist die Amplitude der Blutmengenwerte auch bei Berechnung auf die Körperoberfläche grösser als jene der Plasmawerte. Die Berechnung aus die Körperoberfläche führten wir nach den Angaben von MCLOY und DUBOIS aus. Die auf 100 cm² Oberfläche fallende Plasmamenge betrug 14,7 bis 20,6 (im Durchschnitt 17,5), die entsprechende Blutmenge 27,7 bis 38,7 (im Durchschnitt 32,5) cm³.

Um die Brauchbarkeit der verwendeten Methode, auch auf andere Weise zu prüfen, führten wir kombinierte Untersuchungen mit der Farbstoff- und der Verdünnungsmethode aus. Wir wollten untersuchen, ob die per os einverleibte Flüssigkeitsmenge nach der Resorption eine wesentliche Vermehrung der plasma- bzw. Blutmenge im zirkulierenden Blut verursache. In mehreren Fällen führten wir 6—7 Tage nach der Untersuchung auf nüchternen Magen die Untersuchung der Blutmenge mittels des Verdünnungsverfahrens aus u. zw. 4—6 Minuten nach der in wenigen Minuten erfolgten Aufnahme von 1,5 Liter Wasser, also bevor noch eine Speicherung in den inneren Organen oder ein Ausgleich durch die Diurese eintreten konnte. Die Ergebnisse sind aus Tabelle II. ersichtlich:

TABELLE II.

Vor der Wasserbelastung gewonnene Werte :											Nach der Wasserbelastung gewonnene Werte :						
Nr.	Körp.-gew.	Körp.-höhe cm.	Körper oberfläche cm ²	Erythr. vol. %	Plasma menge cm ³	Plasma pro kg.	Plasm. pro 100 cm ² Körp. ob. fl.	Blutmenge cm ³	Blut cm ³ pro kg.	Blut pro 100 cm ² Körp. ob. fl.	Erythr. vol. %	Plasma menge cm ³	Plasma pro kg.	Plasm. pro 100 cm ² Körp. ob. fl.	Blutmenge cm ³	Blut cm ³ pro kg.	Blut pro 100 cm ² Körp. ob. fl.
1.	60	163.5	16,370	49	2637	43.9	16.1	5170	81.1	31.6	48	2732	45.5	16.7	5254.	87.1	32.1
2.	63	174.5	17,500	46	2930	46.5	16.7	5426	86.1	31.0	45	3075	48.7	17.6	5591	88.7	31.9
3.	65	174	17,820	50	3380	52	18.9	6760	104.0	37.9	49	3561	54.8	19.9	6982	107.4	39.1
4.	66.5	174	17,990	50.6	3129	47	17.4	6334	95.2	35.2	49	3325	50.0	18.4	6519	98.0	36.2
5.	75	180	19,190	45	3157	42	16.5	5740	76.5	29.9	45	3260	43.5	16.9	5927	79	30.9
6.	55	160	15,630	45	2683	48.7	17.2	4873	88.6	31.2	44	2857	51.9	18.3	5101	92.7	32.6

Aus den hier mitgeteilten Angaben geht hervor, dass dieses Verfahren genügend empfindlich ist, um die Veränderungen im Blutplasma darzustellen. In diesen Fällen erhielten wir stets höhere Werte als bei der Bestimmung auf nüchternen Magen. Die Unterschiede zwischen den beiden Werten übersteigen bei weitem die für die Fehlerquelle erlaubte maximale Grenze, d. h. die oben erwähnte 3%.

• Zusammenfassung.

Die Farbstoffmethode, d. h. die Bestimmung der Blutmenge und der Plasmamenge mittels Injektion von Vitalrot nach KEITH, GERATHY und ROWNTREE ist Dank ihrer Einfachheit und Genauigkeit für Untersuchungen am Krankenbett gut verwendbar.

Die Plasmamenge ergibt, wie auch bei den Untersuchungen anderer Autoren, ziemlich konstante Werte.

Die Werte der Plasmamenge sowie die etwas stärker schwenkenden Werte der Blutmenge ergeben nur unter Berücksichtigung der Körperoberfläche und des Körpergewichtes für die Klinik brauchbare Resultate.

Literatur :

C. H. McCloy: Logarithmik tables for completing the surface area of the body according to Dubois formule. Arch. of int. med. 1928. Bd. 41. S. 97.

Brugsch—Schittenhelm: Laboratoriumstechnik. Hans Löhr, Bd. II. S. 1301. Dresel, Bd. I.

Ergebnisse der inn. Med. und Kinderh. Bd. XXVII. S. 276.

Handbuch d. norm. u. path. Physiol. VI.; 2. S. 667. Blut-Lymphsystem. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 106. S. 274.

Aus d. mediz. Klinik d. kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Direktor: Dr. N. v. JANCsó o. ö. Prof.)

Die Wirkung verschiedener Ernährungsweisen auf die alimentäre Hyperglykämie bei Gesunden.

Von Dr. L. ARMENTANO.

Nachdem es gelungen war, das Insulin chemisch rein und ohne Beeinträchtigung seiner Wirkungskraft herzustellen, durfte man hoffen, dass es mit diesem Mittel — als dem wahren Hormon des Pankreas — gelingen wird, die Zuckerkrankheit durch eine substituierende Behandlung — ähnlich wie das Myxoedem — in ein latentes Stadium zu bannen. Die klinischen Erfahrungen lehrten uns aber alsbald, dass man bei Diabetes mit der Substitutions-therapie, mit der Verabreichung des Insulins allein, nicht auskommt und dass, obwohl das Insulin in gewissen Fällen unentbehrlich bleibt (coma diabeticum etc.), der Diätotherapie stets eine wichtige Rolle zukommt. Leider besitzen wir auf diesem Gebiete noch keine festgesetzten Normen. Die vielen empfohlenen grundverschiedenen Diät-Vorschriften und die grossen Meinungsverschiedenheiten (Petren'sche Fett-Gemüse-, Falta'sche Kohlehydrat-Gemüse-Diät, Noorden'sche Hafergrütze, Rohkost etc.), wie sie erst bei der letzten Tagung für Verdgs. und Stoffwkh. wieder zu Tage traten, zeigen nur zu deutlich, dass hier noch keine einheitliche Auffassung herrscht. Während früher die fettreiche Kost bei Diabetes nicht nur für nicht schädlich sondern sogar für recht nützlich gehalten wurde, gelangte neuerdings z. B. PORGES gerade mit seiner fettarmen Diät zu günstigen Ergebnissen. Im Versuch bewirkte eine mehrere Tage anhaltende kohlehydratfreie Kost bei Gesunden eine derart starke Senkung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker, dass die Toleranzverminderung gegen Kohlehydrate auch noch an den folgenden Tagen weiter bestand, während die Versuchspersonen wieder die entsprechende Menge von Kohlehydraten erhielten. Auch seine sich auf fünf Jahre erstreckenden Beobachtungen an

Diabetikern führten zu demselben Ergebnis: bei vollständigem Entziehen der Kohlehydrate allmähliche Senkung der Assimilationsgrenze, bei kohlehydrat- und eiweissreicher Kost — bei leichten Fällen ohne, bei schweren mit Insulin — wesentliche Besserung im Kohlehydratstoffwechsel. ADLERSBERG berichtet über ähnliche Ergebnisse und erklärt diese Erscheinung damit, dass bei fettarmer aber kohlehydrat- bzw. eiweissreicher Kost die Durchlässigkeit der Nieren für Zucker abnimmt.

In den meisten Mitteilungen neueren Datums wird vor der Überernährung mit Eiweiss gewarnt (z. B. PETRÉN, FALTA u. a.) und bei den verschiedenen Diätvorschriften wird insbesondere die Verwendung tierischen Eiweisses vermieden, da daraus verschiedene Gefahren für den Kranken entstehen. Einerseits wird bekanntlich aus Eiweiss im Organismus Zucker hergestellt, hierbei kommen vor allem Aminosäuren in Betracht, von diesen wieder das Alanin, aus dem durch Desamidation Milchsäure und endlich d'Glykose entsteht. Andererseits bildet wieder die Azidose eine Gefahr, die bekanntlich dadurch entsteht, dass es durch die unvollständige Verbrennung der Eiweisse und Fette im intermediären Stoffwechsel zu einer Vermehrung der Ketonkörper kommt. Bei der Verordnung der Diät sind die genannten Forscher daher darauf bedacht, von den drei Hauptkomponenten der Nahrung so wenig als möglich zuckerbildende Stoffe, d. h. Eiweiss und Kohlehydrate, dem Organismus zuzuführen.

In neuester Zeit geht SCHITTENHELM noch einen Schritt weiter, indem er nicht bloss zwischen tierischem und pflanzlichem Eiweiss einen Unterschied macht, sondern auch noch für wichtig hält, dass dem Kranken die Speisen in rohem Zustand gereicht werden. Mit dieser „Rohkost“ erzielte er nicht nur bei Diabetes sondern auch bei anderen Stoffwechselkrankheiten günstige Ergebnisse. Unter Rohkost hat man in engerem Sinne eine pflanzliche Nahrung zu verstehen, die fein verteilt, aber unter Vermeidung jeder Hitzewirkung (Kochen usw.) dargereicht wird. Ihre günstige Wirkung beruht nach SCHITTENHELM darauf, dass dem Organismus auf diese Weise andere wichtigen Nahrungsbestandteile (Salze, Vitamine usw.), deren Fehlen zu den verschiedensten Störungen führen kann, in ungeschwächter Menge zugeführt werden. Es sei anzunehmen, dass es auch noch andere uns heute noch unbekannte Bestandteile der Nahrung gibt, deren Fehlen auf einstweilen noch

unbekannter Weise einen ungünstigen Einfluss auf die Stoffwechselkrankheiten ausübe. Es gelang SCHITTENHELM mit Hilfe der Rohkost bei leichtem Diabetes den Harn ganz zuckerfrei zu machen, den Blutzuckerspiegel von 0,266 mg % auf 0,121 mg % zu senken und bei diesem Niveau zu erhalten, bei schwerem Diabetes die Insulin-Tagesdosis von 50—60 E auf 15—20 E zu vermindern.

Die hier erwähnten Meinungsverschiedenheiten in Bezug auf die Diätvorschriften bei Diabetes veranlassten uns zu den im Titel dieser Mitteilung gegebenen Untersuchungen. Um später zum Vergleich mit den Untersuchungen an Zuckerkranken Standard-Werte zu gewinnen, führten wir unsere Versuche zunächst teils an vollkommen gesunden Studenten im Alter von 20—30 J. aus, teils an Kranken der Klinik im selben Alter, bei denen keinerlei Stoffwechselstörung vorlag. Die gesunden Versuchspersonen gingen auch während der Versuche ihrer gewohnten Beschäftigung nach und führten die sonst gewohnte Lebensweise. Es wäre vielleicht zu berücksichtigen gewesen, dass es in den Muskeln während ihrer Funktion zu einer Glykogen-Spaltung kommt, da aber alle unsere Versuche unter denselben äusseren Umständen ausgeführt wurden, dürfte der sich hieraus etwa ergebende Fehler gering sein und kann daher vernachlässigt werden. Die Versuchspersonen erhielten drei Tage hindurch eine Kost, die in der Hauptsache aus Eiweiss, bzw. Fett oder Kohlehydraten bestand (s. Tabellen). An dem darauf folgenden Tage wurde zunächst auf nüchternen Magen, dann 20, 40, 60, 90, 120 und 150 Minuten nach dem Trinken von 100 g Dextrose in 400 cm³ Tee der Blutzucker nach der neuen Mikromethode von BANG bestimmt. Zwischen den Eiweiss-, Fett- bzw. Kohlehydrat-Serien wurde eine Pause von je 2—3 Tagen eingeschaltet. Als Kontrolle untersuchten wir den Blutzucker nach der bekannten gemischten Diät sowohl auf nüchternen Magen als auch nach der Belastung mit 100 g Dextrose.

Über die alimentäre Hyperglykämie bei Menschen mit normalen Stoffwechsel liegen in der Literatur mehrere Angaben vor: Nach BANG, STAUB u. a. kommt es nach der Verabreichung von grösseren Mengen Kohlehydrat, z. B. 50—100 g Dextrose, zu einer raschen Steigerung des Blutzuckers, welche ihr Maximum nach 30—50 Minuten, nach DEPISCH und HASENÖHRL in 1—1,5 Stunden erreichen soll. Nach einer allmählichen Senkung erreicht der Blutzucker in ca. zwei Stunden wieder normale Werte, bzw. kommt es

zu einer posthyperglykämischen Hypoglykämie. Die maximalen Werte betragen nach DEPISCH und HASENÖHRL 0,144–0,212 mg %, während im hypoglykämischen Stadium Senkungswerte von 8–21 mg % 2–3 Stunden nach der Zuckerbelastung erreicht werden. Nach vier Stunden von Beginn des Versuches gerechnet sind in jedem Falle wieder normale Blutzuckerwerte zu finden. Weiter wissen wir nach den Untersuchungen von BANG und STAUB, in neuerer Zeit nach jenen von PIERCE und SCOTT, dass der Blutzuckerspiegel bei Untersuchungen auf nüchternen Magen an Individuen mit normalen Stoffwechsel unveränderliche Werte zeigt, die höchstens je nach der Grösse der Muskelarbeit geringe Schwankungen aufweisen, da das in den Muskeln verbrannte Glykogen von der Leber durch erhöhte Glykogenolyse sofort wieder ersetzt wird. Nach den Untersuchungen von PIERCE und SCOTT an 450 gesunden Studenten schwankt der Blutzuckerwert, in der Ruhe auf nüchternen Magen untersucht, zwischen 0,080 und 0,115 mg %, woraus sich ein Durchschnittswert von 0,095 mg % ergibt.

Wir begannen unsere Untersuchungen an gesunden Individuen nach Verabreichung einer normalen gemischten Kost und erhielten Ergebnisse, die den oben erwähnten Angaben vollkommen entsprechen. (s. Tab. I.)

Aus den hier mitgeteilten Untersuchungen geht hervor, dass die alimentäre Zuckerbelastung nach gemischter Kost in jedem Falle eine Steigerung des Blutzuckerspiegels zur Folge hat, die ihr Maximum in 60 Minuten erreicht und dann allmählich abfällt. In 120 Minuten war bei keinem Versuche ein hypoglykämisches Stadium zu beobachten. Die bei den Untersuchungen auf nüchternen Magen erlangten Werte schwankten zwischen 0,064 und 0,110 mg %, was einem Durchschnittswert von 0,086 mg % entspricht. Das Maximum der alimentären Hyperglykämie betrug 0,188 mg %. Zu beachten sind die im Vergleich zu den anderen Fällen verhältnissmässig maximalen Werte in Fall 1,2 und 3 (Kranke der Klinik). Die Ergebnisse unserer weiteren Untersuchungen wurden stets mit den hier erwähnten Ergebnissen verglichen.

Diese Versuchsreihe wurde noch durch die Untersuchung des sog. STAUB-Effektes erweitert. Es handelt sich dabei bekanntlich um die Erscheinung, dass bei Wiederholung der Zuckerbelastung zwei Stunden nach einmal erfolgter Belastung mit abermals 100 g Dextrose der Blutzucker entweder garnicht oder bloss ganz uner-

TABELLE I. (Normaltag, Staub-Effekt)

Name und Alter der Versuchs- person	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	30	60	Eiweiss		Fett		Kohlehydrat		Körper- gewicht	Krank- heit
		Minuten nach der ersten Belastung mit 100 g Dextrose						nach der zweiten Belastung mit 100 g Dextrose		g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien		
1, Sz. I. 27 J	0,085	0,117	0,171	0,275	0,128	0,107	—	—	—	71·8	294·3	8·4	76·4	174·1	713·8	64·0	Dystrophia ligam.
2, S. J. 43 J	0,085	0,114	0,175	0,225	0,125	0,100	—	—	—	67·4	276·3	14·4	131·0	203·6	834·7	63·0	Paralysis n. facialis
3, P. J. 22 J	0,110	0,157	0,189	0,200	0,142	0,121	—	—	—	100·2	410·8	14·4	131·0	203·6	834·7	48·10	Bronchitis
4, H. I. 24 J	0,071	0,096	0,146	0,178	0,128	0,085	—	0,125	0,178	160·2	656·0	64·8	589·6	559·0	2291·0	66·0	—
5, H. J. 25 J	0,096	0,110	0,121	0,149	0,096	—	0,053	0,120	—	160·0	656·0	64·8	589·6	559·0	2291·0	62·10	—
6, B. T. 22 J	0,096	0,149	0,189	0,139	0,096	0,096	—	0,142	0,125	160·0	656·0	20·5	180·5	253·6	1039·7	94·0	—
7, T. B. 20 J	0,064	0,153	0,153	0,121	0,092	0,092	—	0,168	0,132	114·0	467·4	20·5	180·5	253·6	1039·7	67·0	—
8, S. S. 25 J	0,078	0,096	0,121	0,128	0,078	—	0,050	0,107	—	114·0	467·4	20·5	180·5	253·6	1039·7	73·0	—

heblich gesteigert wird. In den Fällen 4—8 wurde 2 bzw. 2,5 Stunden nach dem ersten Versuch neuerdings 100 g Dextrose in 400 cm³ Tee verabreicht und 30 bzw. 60 Minuten später der Blutzucker bestimmt. Die nun erhaltenen Werte übertrafen in einem Falle die bei dem ersten Versuch erreichten, in einem anderen waren sie jenen gleich, in zwei weiteren Fällen waren sie geringer. Bei den weiteren Versuchen begnügten wir uns daher mit der einmaligen Belastung, umsomehr, da eine neuerliche Verabreichung von 100 g Dextrose unangenehme Nebenerscheinungen (Erbrechen) hervorrief. Nach diesen Vorversuchen mit gemischter Kost gehen wir zu unseren eigentlichen Versuchen mit verschiedenen Kostvorschriften über:

II. Fettreiche Kost.

Bei dieser Versuchsreihe erhielten die Versuchspersonen an den der Blutzuckerbestimmung vorhergehenden Tagen täglich je 300 g Blumenkohl, 100 g Butter, 250 cm³ Milch, 240 g Kaiserfleisch, 300 g Brot. Das Gewicht sowie die Kalorienmenge des Fett-, Kohlehydrat- bzw. Eiweissgehaltes der verbrauchten Nahrungsmittel, ferner die Kalorienwerte pro kg Körpergewicht berechnet, sind aus Tabelle II. zu ersehen.

In dieser Versuchsreihe zeigte sich zunächst, dass die Blutzuckerwerte auf nüchternen Magen kleiner sind als jene nach gemischter Kost, dass aber die Blutzuckerkurve nach der Belastung mit 100 g Dextrose plötzlich steil ansteigt und dass, Fall 7. ausgenommen, stets sehr hohe Maximalwerte erreicht werden (0,214 mg % im Durchschnitt). Diese hohen Werte bleiben lange bestehen und es kam auch nach 2—2,5 Stunden in keinem Falle zu einer posthyperglykämischen Hypoglykämie. Besonders auffallend ist das Verhalten des Falles 1., bei dem auch noch nach 2 Stunden 0,210 mg % Blutzucker zu finden sind.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich der Schluss ziehen, dass nach der erwähnten Belastung des Organismus mit Fett, dessen Toleranz für Kohlehydrate stark vermindert ist. Wir glauben, dass dieser Umstand die in der Literatur vorliegenden Meinungsverschiedenheiten zu erklären imstande ist. DEPISCH und HASENÖHRL untersuchten den Blutzuckerspiegel nach Einführung von 50 g Olivenöl bzw. Butter auf nüchternen Magen 5—6 Stunden hindurch und fanden bei Gesunden normale Werte. Zu demselben Ergebnis gelangten LABBÉ, FOLIN und BERGLUND. Nach der Verabreichung

TABELLE II. (Fettreiche Kost)

Name und Alter der Versuchsperson	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	Eiweiss		Fett		Kohlehydrat		Fett pro Kg Körper- gewicht		Körper- gewicht
		Minuten nach der Belastung mit 100 g Dextrose						g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g		
														Kal.		
1, Sz. I. 27 J	0,085	0,171	0,185	0,246	0,266	0,210	—	57·8	236·98	169·5	1542·45	127·5	522·75	2·6	24·0	64·20
2, S. J. 43 J	0,096	0,175	0,235	0,250	0,200	—	—	36·8	150·06	102·2	930·02	121·5	498·15	1·6	14·5	63·0
3, P. J. 22 J	0,096	0,175	0,246	0,256	0,275	—	—	57·8	236·98	169·5	1542·45	127·5	522·0	3·5	31·8	48·0
4, H. I. 24 J	0,092	0,132	0,178	0,135	0,121	0,117	—	75·4	309·14	214·7	1953·77	210·2	861·0	3·1	28·2	68·0
5, H. J. 25 J	0,057	0,092	0,178	0,128	0,121	0,117	—	75·4	309·14	214·7	1953·77	210·2	861·0	3·4	30·9	62·50
6, B. T. 22 J	0,071	0,149	0,149	0,171	0,146	0,125	0,120	45·4	186·1	184·1	1675·3	105·7	423·8	1·9	17·2	96·0
7, T. B. 20 J	0,064	0,096	0,153	0,110	0,085	0,068	—	45·4	186·1	184·1	1675·3	105·7	423·8	2·7	24·5	67·0
8, S. S. 25 J	0,064	0,103	0,178	0,139	0,107	—	—	45·4	186·1	184·1	1675·3	105·7	423·8	2·5	22·7	73·0

einer noch grösseren Fettmenge (200 g Öl), fanden NOORDEN und ISAAC eine Senkung des Blutzuckerspiegels, ferner beobachteten diese Autoren wie auch PETRÉN bei Diabetikern nach Einfuhr von 50—100 g Öl bzw. Butter eine Senkung der Blutzuckerkurve von 0,133 auf 0,100 bzw. von 0,185 auf 0,130 mg %. Nach einer weiteren Beobachtung PETRÉN's verhielt sich der Blutzuckerspiegel bei Diabetikern nach fettreicher Kost so wie nach Hungertagen. Nach FALTA soll der Insulinbedarf des Organismus durch fettreiche Nahrung nicht gesteigert werden. Im Gegensatz zu diesen Mitteilungen stehen die oben schon erwähnten Ergebnisse von PORGES und ADLERSBERG.

Nach der Ansicht der beiden letztgenannten Forscher stammt die Meinungsverschiedenheit daher, dass die oben erwähnten Autoren nach der erhöhten Fetteinfuhr keine Kohlehydrat-Belastung ausführten und deshalb normale Werte erhielten, was auch den Befunden anderer Forscher entspricht. Bei Kohlehydratbelastung hätte sich jedoch herausgestellt, dass die Toleranz des Organismus durch die fettreiche Kost erheblich abgenommen hat. Ob diese Verminderung der Toleranz auf eine erhöhte Mobilisation des Zuckers aus der Leber oder durch eine verminderte Bildung des Insulin zustandekommt, oder aber ob die Fette selbst sich in Zucker umwandeln, lässt sich heute noch nicht sagen. Die Untersuchungen von FALTA, EPPINGER, BLUM ergaben, dass nach Fettzufuhr die Adrenalin-Glykosurie gesteigert wird. POLLAK konnte bei Versuchen an Kaninchen die durch subkutane Injektionen von gesättigten Fettsäuren mit einer ungraden Kohlenatomzahl erzeugte Blutzuckersteigerung durch Ergotoxin verhindern. Die Hypothese, dass durch die starke sympathikusreizende Wirkung der Fettsäuren die Adrenalinproduktion gesteigert wird und diese wieder in der Leber eine starke Glykogenolyse bewirkt, scheint annehmbar. Aus den Untersuchungen von DEPPISCH und HASENÖHRL geht tatsächlich hervor, dass die Fette die durch Adrenalin hervorgerufene Mobilisation des Zuckers aus der Leber zu steigern imstande sind.

III. Kohlenhydratreiche Kost.

Bei diesen Versuchen erhielten die Versuchspersonen eine Kost die zu 80% aus Kohlehydraten bestand u. zw. in folgender Form: 270 g Brot, 500 g Milchkaffee, 300 g Kartoffelsuppe, 460 g gekochte Mehlspeise, 400 g Milchreis und 230 g Reisauflauf. Folgende Tabelle zeigt die genaue Zusammensetzung der gereichten Nahrung:

TABELLE III. (Kohlehydratreiche Kost)

Name und Alter der Versuchsperson	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	Eiweiss		Fett		Kohlehydrat		Kohlehydrat pro kg Körper- gewicht		Körper- gewicht
		Minuten nach der Belastung mit 100 g Dextrose						g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kal.	
1, Sz. I. 27 J	0,060	0,132	0,171	0,196	0,132	0,128	—	80·2	328·32	15·0	136·5	582·0	2386·2	9·0	36·9	64·20
2, S. J. 43 J	0,071	0,153	0,207	0,160	0,132	0,100	—	64·2	263·22	24·0	218·4	385·0	1578·5	6·1	25·0	63·0
3, P. J. 22 J	0,068	—	0,204	0,189	0,160	0,092	—	96·8	396·88	36·0	327·6	830·5	3405·0	17·3	70·5	48·0
4, H. I. 24 J	0,082	0,092	0,128	0,121	0,085	0,064	—	137·6	546·16	41·4	376·7	1016·5	4167·0	14·9	61·0	68·0
5, H. J. 25 J	0,082	0,085	0,114	0,135	0,110	0,075	—	137·6	546·16	41·4	376·7	1016·5	4167·0	16·3	66·8	62·50
6, B. T. 22 J	0,085	—	0,132	0,146	0,117	0,103	0,070	115·0	471·5	36·4	331·2	1015·0	4167·0	10·5	43·0	96·0
7, T. B. 20 J	0,082	—	0,139	0,135	0,128	0,125	—	115·0	471·5	36·4	331·2	1015·0	4161·5	15·1	61·9	67·0
8, S. S. 25 J	0,096	0,135	0,132	0,146	0,153	—	—	115·0	471·5	36·4	331·2	1015·0	4161·5	13·9	56·9	73·10

An obiger Tabelle fällt zunächst die geringe Höhe der auf nüchternen Magen erhaltenen Werte auf, die zwischen 0,060 und 0,096 (im Durchschnitt 0,078) mg % schwanken. Die maximalen Werte nach der Belastung sind ebenfalls sehr gering: 0,128—0,153 mg %. Mit Ausnahme der ersten drei Fälle erreicht die Blutzuckerkurve hier nicht einmal die oberste Grenze der bei gesunden Menschen normaler Weise auf nüchternen Magen gefundenen Werte. Neben der geringen Höhe der maximalen Werte ist noch charakteristisch, dass nach zwei Stunden wieder die ursprünglichen Nüchternwerte erreicht werden, in den Fällen 4 und 5 trat sogar das hypoglykämische Stadium schon nach 2 Stunden auf.

Aus unseren Versuchen geht also hervor, dass nach kohlehydratreicher Kost nicht nur die Nüchternwerte sehr gering sind, sondern auch die Zuckertoleranz stark gesteigert wird. STENSTRÖM sieht in diesem Verhalten des Blutzuckerspiegels eine allgemeingiltige Gesetzmässigkeit, die er nicht bloss bei Individuen mit chronischer oder vorübergehender Glykosurie fand, sondern auch bei Personen, die an keinerlei Störung des Stoffwechsels leiden. DEPISCH und HASENÖHRL gelangten zu ähnlichen Ergebnissen. KYLIN fand bei einem Diabetiker, den er vorher bei kohlehydratreicher Kost gehalten hatte, eine geringere Steigerung des Blutzuckers nach Zuckerbelastung als bei den anderen Fällen, die die gewohnte gemischte Kost erhielten. Die diesbezüglichen Erfahrungen bzw. Versuche PORGES' wurden oben schon erwähnt.

Dass der Blutzuckerspiegel am Tage nach der kohlehydratreichen Kost niedrig ist und dass der gesunde Organismus die Belastung so gut verträgt, liesse sich vielleicht damit erklären, dass an den Tagen, an denen die Versuchspersonen mit kohlehydratreicher Kost ernährt werden, die Insulin-Produktion gesteigert ist, da die Insulinsekretion einen adäquaten Reiz des erhöhten Blutzuckergehaltes darstellt. Sobald der Zuckergehalt des Blutes zunimmt, produziert auch das Pankreas in gesteigertem Masse Insulin. Diese gesteigerte Insulinproduktion ermöglicht dann die rasche Assimilation der am nächsten Tage auf einmal eingeführten grösseren Menge von Kohlehydraten.

IV. Eiweissreiche Kost.

Nach einer Pause von mehreren Tagen folgten auf die Kohlehydrat-Tage die Eiweiss-Tage. Die Versuchspersonen erhielten

TABELLE IV. (Eiweissreiche Kost)

Name und Alter der Versuchsperson	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	Eiweiss		Fett		Kohle- hydrat		Eiweiss pro kg Körper- gewicht		Körper- gewicht
		Minuten nach der Belastung mit 100 g Dextrose						g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien			
1, Sz. I. 27 J	0,090	0,139	0,185	0,221	0,125	—	—	126·9	527·56	130·0	1168·71	177·0	725·7	1·9	7·8	64·20
2, S. J. 43 J	0,102	0,196	0,292	0,189	0,163	0,135	0,127	85·0	348·5	75·6	876·45	122·5	502·25	1·3	5·3	62·80
3, P. J. 22 J	0,075	0,200	0,317	0,182	0,139	0,127	0,108	116·5	434·95	105·3	958·23	125·5	512·5	2·4	9·8	48·10
4, H. I. 24 J	0,071	0,135	0,171	0,139	0,117	0,114	—	143·0	586·0	85·1	773·5	112·0	459·2	2·1	8·6	68·0
5, H. J. 25 J	0,071	0,107	0,117	0,114	0,096	0,092	—	143·0	586·0	85·1	773·5	112·0	459·2	2·3	9·4	62·50
6, B. T. 22 J	0,110	0,153	—	0,182	0,146	0,132	—	139·6	572·3	70·3	639·7	109·4	466·5	1·4	5·7	96·0
7, T. B. 20 J	0,110	—	0,160	0,200	0,146	0,157	—	139·6	572·3	70·3	639·7	109·4	466·5	2·0	8·2	67·0
8, S. S. 25 J	0,064	—	0,071	0,121	0,163	0,146	—	139·6	572·3	70·3	639·7	109·4	466·5	1·9	7·8	73·20

täglich: 300 cm³ Kaffee, 300 g leere Suppe (Fleischbrühe), 150 g Caces, 160 g Kalbfleisch, 330 g Bohnengemüse, 80 g Roquefort-, 50 g Liptauer-Käse, 80 g Brot und 20 g Butter. Diese Diät wurde meist drei Tage hindurch verabreicht, hierauf folgten die Untersuchungen wie bei den anderen Versuchsreihen. Über die Zusammensetzung der Nahrung vgl. Tab. IV.

Wie zu ersehen, bewegen sich die Nüchternwerte innerhalb normaler Grenzen, umso auffallender ist jedoch der steile Anstieg der Blutzuckerkurve nach der alimentären Belastung mit 100 g Dextrose, der den Anstieg nach der Fettkost noch übertrifft. Ferner ist die Höhe der maximalen Werte zu bemerken, die sich — Fall 5. und 8. ausgenommen — zwischen 0,171 und 0,317 mg % bewegt. Die Blutzuckerkurve sinkt dann nur langsam wieder auf die Ausgangswerte, die sie auch nach 2—2,5 Stunden nicht erreicht.

Der Organismus verhält sich also nach der eiweissreichen Kost ähnlich wie nach der fettreichen, mit dem Unterschied, dass hier auch die Nüchternwerte nicht unter das normale Niveau sinken. LABBÉ, ROSENBERG, PETRÉN u. a. beobachteten nach Einfuhr von 100 bis 150 g Fleisch eine Steigerung der Blutzucker-Werte, allerdings war diese Steigerung bloss mässigen Grades (0,015—0,030 mg %). FOLIN und BERGLUND konnten nach Einfuhr von rohem Eiweiss bei Gesunden keine Änderung der Blutzuckerwerte finden, bei Diabetikern kam es jedoch zu einem raschen Anstieg. ODIN teilt ein ähnliches Ergebnis mit: bei einem Fall von schwerem jugendlichen Diabetes beobachtete er drei Stunden nach Verabreichung von 100 g Fleisch einen Anstieg des Blutzuckers von 0,280 auf 0,380 mg %. Über die Wirkungsweise der Eiweisse finden sich in der Literatur verschiedene Erklärungsversuche: FALTA nimmt an, dass sich Eiweiss im Organismus in Zucker verwandeln kann, PETRÉN vertritt eine ähnliche Ansicht. ROSENBERG und UMBER hingegen führen die Hyperglykämie nach Eiweisseinfuhr auf eine erhöhte Glykogen-Mobilisation in der Leber zurück.

V. Hungerkur.

Mit Ausnahme der ersten drei Fälle waren die ein bis zwei Hungertage bei den Versuchspersonen, die ihrer gewohnten Beschäftigung nachgingen, ziemlich schwer durchführbar. Die Versuchspersonen erhielten an diesen Tagen nämlich bloss kalorienarme Flüssigkeit: 600 cm³ schwarzen Kaffee mit Sacharin, 300 cm³ leere Fleischbrühe und 500 cm³ Wein. Ergebnisse s. Tabelle V.

TABELLE V. (Hungertage)

Name und Alter der Versuchsperson	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	Eiweiss		Fett		Kohle- hydrat		Gesamt- kalorien	Körper- gewicht
		Minuten nach der Belastung mit 100 g Dextrose						g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien		
1, Sz. I. 27 J	0,075	0,175	0,228	0,221	0,228	0,182	—	—	—	—	—	—	—	302·8	64·20
2, S. J. 43 J	—	Pat. verlässt vor Abschluss des Versuches die Klinik						—	—	—	—	—	—	—	—
3, P. J. 22 J	0,078	0,128	0,213	0,213	0,221	0,171	—	—	—	—	—	—	—	182·8	48·0
4, H. I. 24 J	0,050	0,085	0,146	0,157	0,153	0,171	—	—	—	—	—	—	—	300·0	68·0
5, H. J. 25 J	0,050	0,075	0,103	0,149	0,146	0,140	—	—	—	—	—	—	—	300·0	62·50
6, B. T. 22 J	0,068	0,088	0,128	0,160	0,135	0,130	—	—	—	—	—	—	—	300·0	96·0
7, T. B. 20 J	0,078	0,085	0,125	0,146	0,100	0,082	—	—	—	—	—	—	—	300·0	67·0
8, S. S. 25 J	0,057	0,160	0,160	0,125	0,125	0,121	—	—	—	—	—	—	—	300·0	72·50

Bei Betrachtung obiger Tabelle fallen die ausserordentlich niedrigen Nüchternwerte besonders auf: 0,050—0,078 d. i. um 10–46 mg % weniger als unter normalen Verhältnissen. Nach der Belastung mit 100 g Dextrose steigt die Kurve langsam an und erreicht Maximalwerte von 0,146 bis 0,228 mg %, also ungefähr der Norm entsprechend. Bemerkenswert ist aber, dass die Kurve auf ihrem maximalen Niveau länger als zwei Stunden verharret oder aber bloss unmerklich sinkt, charakteristisch ist also das protrahierte Bild der Blutzuckerkurve.

Aus diesen Befunden ergibt sich, dass 1. durch das Hungern der Blutzuckerspiegel bei Gesunden erheblich gesenkt wird und dass 2. die Verbrennung der nach dem Hungern eingeführten Zuckermengen später erfolgt als nach normaler Kost.

MALMRÖS fand, dass die Blutzuckerkurve nach der Zuckerbelastung abnorm hoch ansteigt, wenn die Versuchsperson vorher hungerte. TRAUGOTT fand nach dreitägigen Hungern und einer Belastung von bloss 20 g Dextrose eine sechsmal so starke alimentäre Hyperglykämie, wie wenn die Versuchsperson an den Tagen vor der Belastung normale Kost erhalten hatte. Zu demselben Ergebnis führten die Untersuchungen BANG's an Kaninchen, wonach die Blutzuckerkurve bei hungernden Tieren bedeutend höher ansteigt und länger hoch bleibt, als bei nicht hungernden Versuchstieren. Die Versuche HOFMEISTER's zeigten, dass die Einfuhr einer grösseren Menge von Amylum bei hungernden Hunden nicht bloss die Hyperglykämie steigert, sondern sogar Glykosurie verursachen kann.

Die hier erwähnten Versuchsergebnisse machen auf den ersten Blick den Eindruck einer paradoxen Erscheinung, da man erwarten müsste, dass der Organismus das während des Hungerns verbrauchte Glykogen so rasch als möglich zu ersetzen trachtet. Wenn man aber den Umstand beachtet, dass die zu der Verbrennung des vermehrten Blutzuckers notwendige Insulinproduktion erst dann beginnt, wenn der während des Hungerns stark gesunkene Blutzuckerspiegel ein gewisses Niveau erreicht hat, wird die Erscheinung erklärlich, dass man auf die Kohlehydratbelastung nach den Hungertagen hohe Blutzuckerwerte und eine protrahierte Blutzuckerkurve erhält. Nach der Auffassung TRAUGOTT's soll die Ursache für dieses Verhalten der Blutzuckerkurve in dem verschiedenen Gehalt der Leber an Glykogen gegeben sein: je

geringer der Glykogengehalt der Leber ist, umso schwerer gelangt die Glykogenfixation in Gang und umso stärker ist dann auch die hyperglykämische Reaktion des Organismus nach Zuckereinfuhr.

VI. Rohkost.

Als letzte Versuchsreihe wurde den Versuchspersonen zwei Tage hindurch Rohkost verabreicht. Leider sind diese Versuche insofern etwas mangelhaft, als uns — es war gerade mitten im Winter — kein frisches Gemüse zur Verfügung stand. Die Versuchspersonen erhielten folgende Diät: 200 g Nüsse, 200 g Haselnüsse, 100 g Pflaumen, 360 g Graham-Brot, 60 g Sahne, 240 g Feigen, 4 Stück Apfelsinen und 250 g rohe Milch. Zusammensetzung der Nahrung s. folgende Tabelle:

Bei diesen Versuchen zeigen sowohl die Nüchternwerte (0,080—0,132, durchschn. 0,094 mg %) als auch die maximalen Werte ungefähr dieselbe Höhe, wie sie nach normaler Kost zu finden ist. Das hyperglykämische Stadium ist etwas verlängert, doch stellte sich das hypoglykämische Stadium 150 Minuten nach Beginn des Versuches auch hier stets ein.

Mit der von uns verabreichten Rohkost waren wir also nicht imstande bei Gesunden eine nennenswerte Wirkung auf die Blutzuckerkurve zu erzielen. Allerdings ist — wie schon erwähnt — zu bedenken, dass uns gerade die wichtigsten Bestandteile der Rohkost d. i. die frischen Gemüsesorten wegen der Jahreszeit fehlten. Es ist allenfalls mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die Erfolge die SCHITTENHELM mit der Rohkost bei Diabetikern erzielte, nicht so sehr — oder nicht bloss — auf die leichtere Assimilationsmöglichkeit der Kohlehydrate der Obst- und Gemüsesorten oder auf die in diesen Nahrungsmitteln vorhandenen die Stoffwechselvorgänge fördernden Zellprodukte, oder etwa die Vitamine, zurückzuführen sind. Es ist möglich, dass gewisse Pflanzen bzw. deren Kerne Stoffe enthalten, die eine dem Insulin ähnliche Wirkung ausüben und dadurch den Zuckerstoffwechsel günstig beeinflussen. In letzterer Zeit ist es bekanntlich gelungen mit Hilfe von Injektionen mit den Extrakten von Salat, Zwiebeln, Hefe sowohl bei Gesunden als auch bei Diabetikern eine insulinähnliche Wirkung zu erzielen (PFEIFFER).

TABELLE VI. (Rohkost)

Name und Alter der Versuchsperson	Blutzucker- werte nüchtern	20	40	60	90	120	150	Eiweiss		Fett		Kohlehydrat		Gesamt- Kalorien	Körper- gewicht
		Minuten nach der Belastung mit 100 g Dextrose						g	Kalo- rien	g	Kalo- rien	g	Kalo- rien		
1, Sz. I. 27 J	0,100	0,139	0,175	0,200	0,168	0,139	—	33·9	138·99	90·0	819·0	67·9	281·69	1239·66	64·20
2, S. J. 43 J	0,132	0,132	0,196	0,189	0,182	0,146	—	19·7	113·57	60·0	641·0	25·9	106·19	861·31	62·20
3, P. J. 22. J	0,103	0,121	0,213	0,232	0,163	0,135	—	32·8	134·48	60·0	546·0	98·2	402·62	1083·10	49·80
4, H. I. 24 J	0,088	0,153	0,182	0,146	0,117	0,110	—	126·0	516·6	250·5	2279·55	209·0	859·77	3855·82	68·0
5, H. J. 25 J	0,088	0,132	0,132	0,157	0,117	0,082	—	126·0	516·6	250·5	2279·55	209·0	859·77	3855·82	62·50
6, B. T. 22 J	0,085	0,139	0,189	0,146	0,146	—	0,075	128·0	524·8	251·0	2282·4	249·0	903·0	3710·20	96·0
7, T. B. 20 J	0,082	0,139	0,153	0,125	0,114	—	0,064	128·0	524·8	251·3	2282·7	249·0	903·0	3710·5	67·0
8, S. S. 25 J.	0,080	0,110	0,128	0,135	0,100	—	0,064	128·0	524·8	251·3	2282·7	249·0	903·0	3710·5	73·0

Die folgende Tabelle (VII.) gibt eine zusammenfassende Übersicht sämtlicher Versuchsreihen:

TABELLE VII.

Diät	Nüchtern- werte min. max.	Durch- schnitt	Minimum u. Maximum der Maximalwerte im hypergly- kämischen Stadium	Durch- schnitt	Min. und Max. der 2 Stunden nach der Be- lastung gefun- denen Werte	Durch- schnitt
Normaltag	0,064 0,110	0,086	0,128 0,175	0,188	0,085 0,121	0,100
Fettreiche Kost	0,054 0,096	0,078	0,153 0,275	0,206	0,068 0,210	0,127
Kohlen- hydratreiche Kost	0,060 0,096	0,078	0,128 0,207	0,151	0,064 0,128	0,096
Eiweiss- reiche Kost	0,064 0,110	0,087	0,117 0,317	0,208	0,092 0,157	0,117
Hungertage	0,050 0,078	0,064	0,146 0,228	0,187	0,032 0,182	0,142
Roh Kost	0,080 0,132	0,094	0,135 0,232	0,180	0,082 0,146	0,122

Bei dem Vergleich der Wirkung der verschiedenen Ernährungsweisen auf die Blutzuckerkurve sieht man, dass der Blutzuckerspiegel auf nüchternen Mägen untersucht nach den Hungertagen am niedrigsten ist. Verhältnismässig niedrig ist er noch nach fett- bzw. hohlehydratreicher Kost, während man nach Rohkost etwas erhöhte Werte erhält. Nach eiweissreicher Kost stimmen die Werte mit den nach normaler Kost auf nüchternen Mägen erhaltenen im Wesentlichen überein.

Die maximalen Werte im hyperglykämischen Stadium sind nach fett- bzw. eiweissreicher Kost am höchsten, nach kohlehydratreicher Kost hingegen bedeutend geringer. Zwei Stunden nach der

Zuckerbelastung findet man auch nach der Kohlehydratkost die günstigsten Verhältnisse, während an den Tagen nach den anderen Kostformen auch hier höhere Werte zu finden sind als nach normaler Kost.

Zusammenfassend lassen sich aus unseren Versuchen für gesunde Versuchspersonen folgende Schlüsse ziehen:

1. Das Verhalten des Blutzuckerspiegels hängt sowohl bei Untersuchungen auf nüchternen Magen als auch nach solchen nach Belastung mit 100 g Dextrose von der Qualität, der an den vorhergehenden Tagen eingeführten Nahrung ab. Dieser Umstand ist bei allen Untersuchungen, die sich der alimentären Hyperglykämie als Funktionsprobe des Inselapparates bedienen, zu berücksichtigen. Es ist daher notwendig, dass die Versuchspersonen an den Untersuchungen vorhergehenden Tagen auf eine genau bestimmte Kost eingestellt werden. (Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten STENSTRÖM, ODIN, HÖCHST, die feststellten, dass die Ergebnisse der Untersuchungen mit Zuckerbelastung davon abhängen, ob die Versuchsperson an den vorhergehenden Tagen kohlehydratreiche oder kohlehydratarme Kost erhielt).

2. Sowohl bei den Untersuchungen auf nüchternen Magen als auch nach der Zuckerbelastung finden sich die günstigsten Verhältnisse (niedrige Maximalwerte, rasch abfallende Kurve) an den Tagen nach kohlehydratreicher Kost, während an den Tagen nach eiweiss- oder fettreicher Kost gerade das Gegenteil zu sehen ist.

3. Nach den Hungertagen senkt sich der Blutzuckerspiegel auf ein sehr niedriges Niveau, die Toleranz für Kohlehydrate steigt jedoch nicht. Das protrahierte Bild der Kurve spricht hingegen eher für eine Verminderung der Toleranz.

4. Mit der Rohkost — in der von uns aus äusseren Gründen angewendeten Form — gelangten wir zu keinem nennenswerten Ergebnis.

Literatur.

1. Bericht d. Tag. d. Ges. f. Verd. u. Stwkh., in d. Med. Kl. 1929.
2. Bálint, Ernst, Purjesz: Diabetes und Insulin (ungarisch).
3. Engel K. Orvosképzés 1929. I. (ung.)
4. A. Schittenhelm: Med. Klin. 1928. No. 43.

5. Engel R.: Orv. hetilap 1927. (ung.)
 6. Depisch u. Hasenöhr: Kl. W. 1929. I. 29.
 7. F. Pierce a. E. Scott: Arch. of. Int. Med. 1928. IV. 15.
 8. Depisch u. Hasenöhr: Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 1928. VII. 6.
 9. K. Petren: Verhand. d. d. Ges. f. inn. Med. 1922.
 10. Falta: Fortschritte der Med. 1929. II. 22.
 11. J. Barach: Arch. of. Int. Med. 1927. VI. 15.
 12. Geiger E. Therapia 1928. X. 18. (ung.)
 13. A. Rowe a. H. Rogers: Arch. of. Int. Med. 1927. III. 15.
 14. A. Sachs, St. Vas u. E. Widrich: Wiener A. f. inn. Med. 1927.
 15. H. Gehrig: Verh. d. d. Ges. f. inn. Med. 1922.
 16. H. Pfeiffer: Allgemeine u. experimentelle Path.
-

Der diagnostische Wert des Blutbildes bei Scharlach.

Von Dr. vitéz L. v. BARÁTH,

Oberarzt der Internenabteilung im Honvedspital zu Szombathely.

Bei Scharlach-Kranken trachtete ich durch systematische Blutuntersuchungen, da die Hämatologie gerade bei akuten Infektionskrankheiten sehr oft den richtigen diagnostischen Weg weist, ein Zeichen zu finden, das durch seine Beständigkeit von bleibendem diagnostischem Wert sein könnte.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf 24 klinisch beobachtete Scharlach-Kranke, bei denen 7—8 Wochen hindurch, vom ersten Krankheitstag an gerechnet, in den ersten 10—12 Tagen täglich, später jeden 2.—3. Tag die weissen Blutkörper qualitativ und quantitativ untersucht wurden. Ich wollte nachweisen

1. ob es im Blutbilde für das Anfangs (Fieber)-Stadium des Scharlach charakteristische Veränderungen gibt und welche sind diese?

2. ob es während der frühen oder der späteren Rekonvaleszenz Veränderungen gibt, aus denen die retrospektive Diagnose eines abgelaufenen Scharlachs gestellt werden kann?

3. und ob es für die verschiedenen Komplikationen charakteristische Veränderungen zeigt und welche sind diese?

In Folgenden fasse ich meine Untersuchungsergebnisse zusammen:

Leukozytenzahl: Meine Untersuchungen ergaben dasselbe Resultat, welches NAEGELI, SCHILLING, VANDEN BERGH, ROTH u. v. a. erhalten haben, dass die Leukozytose eine ständige und sehr charakteristische Erscheinung des Scharlachs darstellt. Einzelne, weiter unten angeführte Fälle ausgenommen, war sie stets anzutreffen, meist handelt es sich um eine beträchtliche Vermehrung der weissen Blutkörper. Zahlen um 20.000 sind keine Seltenheit,

die höchste von mir gefundene Zahl betrug 23.000. Die Vermehrung der Leukozyten betrifft in erster Linie die Neutrophilen.

Bei den von mir untersuchten Scharlach-Fällen war die Leukozytose zur Zeit des Exanthems schon nachzuweisen. Nach einzelnen Angaben (NAEGELI, SCHITTENHELM) soll sie schon vor Auftreten des Exanthems nachweisbar sein. Leider hatte ich keine Gelegenheit Fälle in diesem Frühstadium zu untersuchen. Die Leukozytose bestand im allgemeinen bis zum Ende der zweiten, selten bis zum Ende der dritten Krankheitswoche, sie war am Höhepunkt der Krankheit am stärksten und fiel dann langsam ab, wobei es manchmal zu einer wenige — selten mehrere — Tage dauernden Leukopenie kam. In ganz leichten Fällen dauerte die Leukozytose bloss 2—3 Tage.

In der weitaus grössten Mehrzahl meiner Fälle ging die Leukozytose mit der Schwere der subjektiven Beschwerden und des objektiven Befundes parallel. In einer geringen Zahl zeigte die Leukozytose ein abweichendes Verhalten: verhältnismässig schwere Fälle mit mässiger bzw. leichte Fälle mit starker Leukozytose. Wenn im fieberhaften Stadium der Krankheit neben Senkung der Temperatur und Nachlassen der subjektiven und objektiven Symptome ein abermaliger Anstieg der Leukozytenzahl zu verzeichnen war, dann war stets irgend eine eitrige Komplikation im Anzug. Nach spontaner oder operativer Entleerung des Eiters sank die Zahl der Leukozyten rasch zur Norm herab, bei Weiterbestehen der Eiterung blieb auch die Leukozytenzahl hoch.

Dass die Leukozytose bei Kindern eher anzutreffen sei als bei Erwachsenen (VAN DEN BERGH, HIRSCHFELD, ROTH) konnte ich nicht bestätigen. Ich fand im Gegenteil gerade die höchsten Zahlen bei zwei Erwachsenen. Hier sei bemerkt, dass ich den Eindruck gewann, als ob die Leukozytose bei sogenannten lymphatischen Kranken stärker zum Ausdruck käme.

Was die Fälle, bei denen die Leukozytose fehlte, anlangt, war hier mit zwei Möglichkeiten zu rechnen: entweder handelte es sich um ganz leichte Fälle, die erst nach Ablauf der kurz dauernden Leukozytose in meine Beobachtung gelangten, oder um ganz schwere tödlich verlaufende Fälle (ein Fall). Bei schwerem klinischen Bild ist der Mangel der Leukozytose und noch mehr das Vorhandensein einer Leukopenie ein für ernste Prognose sprechendes Zeichen. Z. B. seien hier zwei Fälle:

Krankheits- Tag	Maximale Tagestemp.	Weisse Blutkörper	Eosinophile	Basophile	Myelozyten	Jugendl. Formen	Stabkernige	Segment- kernige	Lympho- zyten	Monozyten	Anmerkung
4	40.7°	16.300	1	—	—	48	26	21	2	2	P. M. 10 J. altes Mädchen. Schwere Erkrankung mit Komplikationen, geheilt.
2	41°	5200	1	—	2	46	20	29	1	—	W. A. 5 J. alter Knabe. Maligne Erkrkg, in 36 Stunden exitus (schwere toxische Zellenveränderungen)

Auffallend ist der Gegensatz in der Leukozytenzahl bei dem in Heilung ausgehenden und dem foudroyanten Fall. Bei ersterem Leukozytose, bei letzterem Leukopenie. Hier besagt die niedrige Leukozytenzahl nicht bloss, dass es sich um einen schweren Fall handelt, sondern berechtigt auch zur ernstesten Prognose.

Eosinophile Zellen. Das Verhalten der Eosinophilen bei Scharlach ist noch charakteristischer als das der Neutrophilen. Nach der einheitlichen Ansicht der Forscher ist der Scharlach die einzige akute exanthematische Infektionskrankheit, bei der eine Vermehrung der Eosinophilen zu finden ist (SCHILLING, NAEGELI, SCHITTENHELM, ROTH u. v. a.) Bei meinen Untersuchungen fand ich ebenfalls während des fieberhaften Stadiums stets eine Eosinophilie. Ihr gleichzeitiges Auftreten mit der Leukozytose ist das am ehesten verwertbare hämatologische Symptom.

Während die Leukozytose gleichzeitig mit oder auch schon vor dem Exanthem auftritt, ist die Eosinophilie im allgemeinen am 2.—4. Krankheitstag zu beobachten. In meinen Fällen zeigte sie sich meist am 4. Krankheitstag und erreichte ihren Höhepunkt am 5.—8. Tag. Das Vorhandensein der Eosinophilie ist während der ersten 10 Krankheitstage derart konstant, dass ihr Fehlen — wenige Fälle ausgenommen — die Diagnose, wenn auch nicht ausschliesst, so doch immerhin zumindest unsicher macht.

H. Bix behauptet, dass die Eosinophilie fast stets am 6. Krankheitstag ihr Maximum erreicht. Wie jedes andere auch noch so konstante Krankheitszeichen ist auch dieses nicht immer genau.

zu bestimmenden Schwankungen unterworfen, die allerdings hier bloss in engen Grenzen sich bewegen.

Innerhalb weniger Tage nach Erreichung des Maximums zeigen die Eosinophilen wieder normale Zahlen um sich später in der Form der sog. postinfektiösen Eosinophilie manchmal noch stärker zu vermehren. Es kommt selten vor, dass die Eosinophilie wochenlang bestehen bleibt.

Im fieberhaften Stadium betrug das Maximum der Eosinophilen 10—12%. Leicht verlaufende Fälle zeigten im allgemeinen auch eine mässige Eosinophilie. Einen engen Zusammenhang mit der Leukozytose konnte ich nicht beobachten. Einzelne Autoren beschreiben einen geradezu gesetzmässigen Parallelismus zwischen den beiden Erscheinungen (NAEGELI). Unter meinen Kranken gab es Fälle bei denen die eine Zellart stark vermehrt war, während die andere bloss eine mässige Vermehrung aufwies.

Interessant ist das Verhältnis der Eosinophilie zum Exanthem, das auch heute noch nicht vollkommen geklärt ist. Der grösste Teil der Forscher — vor allem NAEGELI — nehmen an, dass das Exanthem gewisse spezifische Stoffe produziert, die auf die Eosinophilen chemotaktisch wirken, dass es also die Grundbedingung zur Vermehrung der Eosinophilen darstellt. Diese Forscher stützen ihre Ansicht auf den Umstand, dass bei der sog. „Scarlatina sine exanthemate“ im Fieberstadium niemals Eosinophilie zu finden war und diese höchstens später, wie dies auch bei anderen Krankheiten vorkommt, als postinfektiöse Eosinophilie auftrat. Eine kleinere Zahl von Forschern — besonders SCHILLING — vertritt die Auffassung, dass zwar das Exanthem als Hautreiz bei dem Zustandekommen der Eosinophilie eine Rolle spielt, dass diese aber auch ohne Exanthem entstehen kann.

Es scheint zweifellos, dass zwischen diesen beiden Erscheinungen ein Zusammenhang besteht, obzwar über diesen näheres noch nicht gesagt werden kann. Meine diesbezügliche Beobachtungen sprechen auch für einen derartigen Zusammenhang: die Eosinophilie trat niemals früher auf als der Ausschlag; wenn sie auch in einem frühen Stadium der Krankheit zu beobachten war, so war sie dennoch nie früher zu beobachten als 24—48 Stunden nach Auftreten des Exanthems. Es scheint daher, dass das Exanthem tatsächlich eine Vorbedingung für die Wirksamkeit jener Faktoren sei,

die das Zustandekommen der Eosinophilie bewirken. Für die Richtigkeit dieser Annahme scheint auch der Umstand zu sprechen, dass bei leichtem Exanthem die Eosinophilie später auftritt (7.—8. Tag) und meist mässige Werte zeigt, während bei schwerem Exanthem ein rascheres Auftreten und meist höhere Werte zu finden sind.

Nach Erreichung des Höhepunktes zeigt die Eosinophilie ein verschiedenes Verhalten. In der weitaus grösseren Mehrzahl der Fälle sinkt die Zahl der Eosinophilen nach Erreichung des Maximums rasch — meist in wenigen Tagen — zur Norm ab. Längere Zeit nach dem Abklingen der Eosinophilie erscheint die sog. postinfektiöse (postfebrile, posttoxische) Eosinophilie, die meist am Ende der 4. bzw. zu Beginn der 5. Krankheitswoche ihr Maximum erreicht. In einigen Fällen trat auch nach Abklingen dieser und nach Verstreichen einer verschieden grossen normalen oder fast normalen Pause etwa in der 7.—8. Krankheitswoche ein abermaliger Anstieg der Zahl der Eosinophilen auf. Nach meinen Erfahrungen kann die postinfektiöse Eosinophilie oft recht hohe Grade erreichen, 15% Eo. sind keine Seltenheit, doch beobachtete ich auch 23% und einmal 27%.

Nach NAEGELI soll die postinfektiöse Eosinophilie umso grösser sein, je grösser die Eosinophilie während des Fieberstadiums der Krankheit war. In meinen Fällen war ein derartiger Zusammenhang nicht nachzuweisen. Gerade die höchsten Grade von postinfektiöser Vermehrung der Eosinophilen betraf zwei Scharlach-Fälle, bei denen im Fieberstadium bloss eine mässige Eosinophilie zu finden war. (1—6%). Auch in den anderen Fällen schien der Grad der postinfektiösen Eosinophilie nicht mit den während der Krankheit gefundenen Werten zusammenzuhängen.

Bei nicht ganz klarer Anamnese und dabei verdächtigen Zeichen (Hautschuppung, Nephritis usw.) kann also die postinfektiöse Eosinophilie diagnostisch verwertet werden. Besteht die Eosinophilie ungewohnt lange, dann hat man nachzuforschen, ob nicht etwa eine andere Krankheit vorliegt. In 7 derart verdächtigen Fällen konnte ich 3-mal eine Helminthiasis als Ursache der Eosinophilie nachweisen. Es ist hier erwähnenswert, dass die Helminthiasis bloss auf die Dauer und den Grad der postinfektiösen Eosinophilie einen Einfluss ausübte, während die Vermehrung der Eo. im fieberhaften Stadium der Krankheit unbeeinflusst blieb, d. h. diese verlief nach Art der anderen Fälle. Das Fehlen der

postinfektiösen Eosinophilie fand ich bloss dreimal, es handelte sich um besonders leicht verlaufende Krankheiten bei Erwachsenen.

Die plötzliche Verminderung der Eo. trat in einigen Fällen — gleichzeitig mit der Vermehrung der Neutrophilen — als Zeichen einer eitrigen Komplikation auf, nach deren Heilung die Eo. sich wieder vermehrten. Das Fehlen der Eosinophilie im fieberhaften Stadium ohne eitrige Komplikation und noch mehr das vollkommene Verschwinden der Eo. wird im allgemeinen als sehr ernstes prognostisches Zeichen angesehen. Diese Ansicht fand auch ich in meinen Fällen bestätigt.

Neutrophiles Blutbild: Jugendformen und Stäbchenförmige Kerne, (sog. regenerative Verschiebung). Nach den Ergebnissen der meisten Forscher (insbesondere SCHILLING) geht der Scharlach neben der Leukozytose mit einer ausgesprochenen regenerativen Verschiebung einher. Beide Erscheinungen können auch bei vielen anderen akuten Infektionskrankheiten vorhanden sein, dennoch gibt es Forscher, vor allem H. BIX, die der Vermehrung der Jugendformen und der stäbchenformkernigen Zellen eine grosse Bedeutung beimessen. H. BIX will die Scharlach-Fälle in zwei Gruppen geteilt wissen u. zw. in solche mit und solche ohne regenerative Verschiebung. Die regenerative Verschiebung sei s. E. stets auf eine gleichzeitige Streptokokken-Infektion zurückzuführen, da diese immer mit jener einhergeht. In derlei Fällen sah er schwere Tonsillitiden, Otitiden, Lymphknoten-Eiterungen u. a. Komplikationen, die in den Fällen der anderen Gruppe — die er eben wegen des Fehlens der Linksverschiebung für reine Scarlatina-Fälle hält — nicht zu finden sind. Diese erwähnten Komplikationen zeigen dann auch meist günstige Heilungstendenz auf Behandlung mit Antistreptococcenserum, Elektrokollargol u. dgl. Mit dieser Ansicht will B. auch die Auffassung jener Autoren unterstützen, die den Scharlach nicht für eine Streptokokken-Infektion sondern für eine durch ein noch unbekanntes Virus hervorgerufene Krankheit halten. Ich halte es nicht für angebracht, die noch immer strittige und bestimmt recht komplizierte Frage der Rolle der Streptokokken auf so einfache Art zu erledigen.

Bei meinen Fällen war die Verschiebung stets mehr-weniger nachzuweisen. Nicht immer stimmte die Dauer der Verschiebung mit jener der Leukozytose überein, sie überdauerte diese nämlich nicht selten um Wochen. Manchmal war sie recht hochgradig,

ohne dass es sich um einen besonders schweren Fall gehandelt hätte, eine Gesamtvermehrung von 20–30% war keine Seltenheit, doch fand ich auch 74% in einem schweren aber günstig verlaufenden Fall. Die Verschiebung war sowohl bei schweren als auch bei leichten Fällen anzutreffen und die neutrophile Leukozytose der Scarlatina ist vor allem auf die Vermehrung dieser jungen Formen zurück zu führen. Die regenerative Verschiebung ist also eine Begleiterscheinung der Scarlatina, der akuten Infektion überhaupt und nicht wie BIX annimmt, eine Folge der Mischinfektion mit Streptokokken.

Segmentkernige Neutrophile. Der Zahl nach zeigten sie einen engen Zusammenhang mit der Leukozytose und der regenerativen Verschiebung, bloss im umgekehrten Verhältnis. Je grösser diese waren, umso geringer war die Zahl jener und umgekehrt. Absolut waren sie in einem kleinen Teile meiner Fälle etwas vermehrt, im allgemeinen in normaler Menge zu finden. Während der postinfektiösen Lymphozytose zeigte ihre Zahl eine starke Verminderung. Während des Fiebers waren sie daher bei stärkerer regenerativen Verschiebung, in der Rekonvaleszenz bei starker Lymphozytose vermindert.

Mononukleäres Blutbild. Lymphozyten: Nach der Auffassung der meisten Autoren zeigen die Lymphozyten bei Scharlach ein Verhalten, wie es bei akuten Infektionen auch sonst anzutreffen ist: Während der Fieberperiode Verminderung, in der Rekonvaleszenz Vermehrung. Dies war auch bei meinen Fällen stets zu finden. Während des Fiebers fand ich nicht selten bloss 2–4%, die mit Nachlassen des Fiebers und Rückgang der Leukozytose sich einstellende Vermehrung der Lymphozyten war nicht bloss ein Vorzeichen der Rekonvaleszenz, sondern die Zahl der Ly. war auch sonst ein empfindliches Symptom, das über den Stand der Krankheit Aufschluss gab. Eine abermalige Verminderung der bereits im Anstieg befindlichen Zahl der Ly. und gleichzeitige Vermehrung der Leukozyten gestattet fast stets den richtigen Schluss auf eine eitrige Komplikation.

Bei ungestörter Rekonvaleszenz war ungefähr in der 4. Krankheitswoche eine ausgesprochene Lymphozytose zu beobachten, wobei Werte bis zu 60–63% vorkamen. Diese Lymphozytose bestand meist Wochen hindurch (meist bis zu 8 Wochen) und war manchmal von einer mässigen Leukopenie begleitet. Gleichzeitig mit

der postinfektiösen Lymphozytose war auch die oben beschriebene postinfektiöse Eosinophilie zu beobachten. Erwähnt sei noch, dass bei einem septischen Fall bloß 1% Lymphozyten zu finden waren.

Monozyten: In den von mir beobachteten Fällen waren im Fieberstadium keine von physiologischen Grenzen stärker abweichenden Veränderungen zu finden. In der späteren Rekonvaleszenz war — selten — mässige Monozytose vorhanden. Bei sehr starker postinfektiöser Lymphozytose zeigten sie starke Verminderung und fehlten manchmal vollständig.

Komplikationen: Die meisten von mir beobachteten Erkrankungen zeigten glatten Verlauf, so dass ich hierüber nur wenig Erfahrungen habe. An eitrigen Komplikationen waren zu beobachten: 1 Otitis media, 1 Lymphadenitis, 1 intermuskulärer Abszess, 1 Thorax Empyem. Die bei diesen erhobenen Blutbild-Befunde sind oben beschrieben: Leukozytose, regenerative Verschiebung, Lymphopenie, verschiedenes Verhalten der Eo.

Zwei skarlatinöse Nephritiden konnte ich erst im späteren Stadium. (vom 30. bzw. vom 40 Krankheitstage an) beobachten. Bei ersterem fand ich eine Eosinophilie mit Lymphozytose, bei letzterem eine postinfektiöse Lymphozytose. Eine Endokarditis und eine Myokarditis zeigten bezüglich des Blutbildes keinerlei charakteristischen Veränderungen.

Die Veränderungen der bisher aufgezählten Zellarten sowie ihr Zahlenverhältnis zueinander betreffen jene Blutzellen, die bei allen akuten Infektionskrankheiten — so auch bei der Scarlatina. — das für die betreffende Krankheit charakteristische Blutbild bestimmen. (Abgesehen natürlich von Besonderheiten, wie Myelozyten usw.)

Die nun noch anzuführenden Zellarten zeigten auf die Gestaltung des Blutbildes in meinen Scharlachfällen fast keinen Einfluss.

Basophile Zellen: Sie fehlten meist im fieberhaften Stadium, zeigten dann meist normale Zahlen und waren nur selten mässig (2—3%) vermehrt.

Myelozyten: waren bei schweren, vor allem septischen, Erkrankungen zu finden. Bei grösseren Kindern seltener, bei kleineren Kindern häufiger fand ich My. auch in den ersten zwei Wochen der fieberfreien Periode.

Türk-sche (Reiz-) Zellen waren während der Rekonvaleszenz nicht selten zu finden (2—3%). Wahrscheinlich im Zusammenhang mit der häufigen Anämie.

Die Bedeutung der DÖHLE-schen Körperchen darf wohl heute als überwunden angesehen werden. Nach zahlreichen Angaben in der neueren Literatur handelt es sich um unspezifische Gebilde, die nicht nur auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten sondern angeblich manchmal auch bei scheinbar ganz gesunden Personen zu finden sind.

Es seien hier auch noch einige Veränderungen im roten Blutbilde kurz erwähnt, obwohl ich diesen keine besondere Aufmerksamkeit zuwandte. Im Beginn der Krankheit wurde eine starke Verminderung des Hämoglobins gefunden (30—70%-ige Verminderungen sind beschrieben-SCHIFF). In der Frührekonvaleszenz besonders bei Nephritiden kann es zu schweren Anämien mit kernhaltigen Er. kommen. In zweien meiner Fälle bestand bei gleichzeitiger Nephritis starke, schon klinisch wahrnehmbare, Anämie.

In folgender Tabelle sind die Veränderungen, die ich bei der durchschnittlich 8 Wochen dauernden Beobachtung der Scharlach-Kranken im qualitativen Blutbild beobachten konnte, kurz zusammengefasst und auch die gestellten Fragen berücksichtigt:

Dauer der Krankheit	Fieber-Stadium 7.—10. Tag	Übergangs-Stadium 2.—3. Woche	4.—5. Woche	6.—8. Woche	Eitrige Komplikationen
Weisse Blutkörperchen	Leukozytose, in leichten Fällen bloss 2—3 Tage	Normal oder mässige Leukozytose	Normal oder oft Leukopenie	Meist normal, selten Leukopenie	Leukozytose
Eosinophile Zellen	Vom 4. Tage an Eosinophilie, in schweren Fällen Verminderung oder Fehlen der Eosinophilen	Normal oder mässige Vermehrung der Eo.	Starke Vermehrung	In der 7.—8. Woche manchmal starke Vermehrung sonst meist normal oder mässig vermehrt	Verminderung oder Fehlen der Eo.
Stabkernige, Jugendformen Regenerations-Verschiebung	Sowohl bei schweren als auch bei leichten Fällen stets zu finden	Normal oder mässige Verschiebung	keine	keine	Erscheinen, bzw. vermehren sich
Lymphozyten	Lymphopenie, in schweren Fällen sehr stark (3—10%)	Normal oder mässige Lymphozytose	Postinfektiöse Lymphozytose (oft hochgradig)		Verminderung. Stets ausgeprägte Lymphopenie

Aus dem bisher gesagten ist also zu ersehen, dass es bei Scharlach — abgesehen von gewissen Ausnahmen — gewisse sowohl für das akute Stadium als auch für die späteren Stadien charakteristische Veränderungen im Blute gibt, die als bei dieser Krankheit konstant angesehen werden können. Es handelt sich dabei kurz *Zusammengefasst* um folgende Erscheinungen:

Im fieberhaften Stadium: Neutrophile Leukozytose, die wenn auch oft nur mässigen Grades, stets zu finden ist. Vom 2.—4. Tage an Eosinophilie. Stets nachweisbare regenerative Verschiebung.

Normale und noch mehr verminderte Leukozytenzahl, sowie Fehlen der Eosinophilie nach dem 4. Krankheitstag ist bei sonst schwerem klinischen Krankheitsbild als ungünstiges prognostisches Zeichen zu verwerten.

2.—3. *Woche:* Übergangs-Stadium. Stark verschiedenes Verhalten der Leukozytenzahl sowie der Zahl der anderen Zellengattungen.

4.—5. *Woche:* Postinfektiöse Eosinophilie (1. Kulmination), meist normale Zahl der weissen Blutkörper, nicht selten Leukopenie (mit Neutropenie), dabei postinfektiöse Lymphozytose.

6. *Woche:* Postinfektiöse Lymphozytose.

7. u. 8. *Woche:* Oft wiederholte Vermehrung der Eo. (2. Kulmination) mit noch weiter bestehender Lymphozytose.

In ungefähr einem Drittel meiner Fälle waren in der 7. u. 8. Woche normale Verhältnisse zu finden.

Bei Eitrigen komplikationen: Leukozytose, stets ausgesprochene regenerative Verschiebung, Verminderung bzw. Fehlen der Eosinophilen, Lymphopenie. Bei anderen Komplikationen waren in den von mir beobachteten Fällen keine charakteristischen Veränderungen zu verzeichnen.

Die hier mitgeteilten Beobachtungen sind zwar keine absoluten Krankheitszeichen, doch sind sie als unterstützende Befunde zur Sicherung der Diagnose und Prognose im Verein mit den klinischen Symptomen zu verwerten.

Über die chromoskopische Untersuchung des Magens.

Von Dr. L. v. BERKESY, Assistent.

Obwohl die Einführung des Ewald-Boas'schen Probefrühstücks (PF) in die klinische Diagnostik s. Z. einen unschätzbaren Gewinn bedeutete, und die mit diesem Verfahren erlangten Ergebnisse lange Zeit hindurch den praktischen Anforderungen hinlänglich genügten, ist in neuerer Zeit dennoch immer mehr die Auffassung durchgedrungen, dass das PF in seiner ursprünglichen Form über den Magenchemismus bloss ungenügenden Aufschluss gibt. Als Fehler wird dem PF angerechnet, dass das Frühstück nicht nur bei vielen Menschen keinen adäquaten Reiz darstellt, sondern, dass es sogar oft mit Widerwillen genommen wird, wodurch ein wichtiges Moment, der reflektorische Reiz von der Mundschleimhaut aus, wegfällt. Ferner herrscht über den günstigsten Zeitpunkt der Ausheberung insofern Unklarheit, dass der Moment der optimalen Sekretion teils individuell, teils bei verschiedenen Erkrankungen verschieden ist. Endlich sei noch auf die oft erheblichen Unannehmlichkeiten für den Kranken und die Zahl der Kontraindikationen hingewiesen.

Auf der Suche nach einer Verbesserung der Methode kam man auf Grund von Überlegungen und Versuchsergebnissen, auf die hier einstweilen nicht näher eingegangen werden muss, zu dem Alkohol-, dem Koffein- und dem fraktionierten Probefrühstück. Daneben wurde die Benützung der Duodenalsonde als Magenverweilsonde in die Magendiagnostik eingeführt; diese Methode findet bekanntlich seither — insbesondere in klinischen Betrieben — weitgehendste Anwendung. In neuerer Zeit wurden dann der Magenuntersuchungsmethode weitere Möglichkeiten erschlossen, indem FULD, FINKELSTEIN, SAXL u. SCHERF u. a. die Ausscheidung

lipoidlöslicher Farbstoffe (Neutralrot, Methylenblau) durch die Drüsen der Magenschleimhaut zum Gegenstand ihrer Forschung machten. Während bei den Untersuchungsmethoden bis dahin die durch einen auf die Magenschleimhaut ausgeübten Reiz auftretende sekretorische Funktion des Magens diagnostisch verwertet wurde, wird bei der Farbstoffmethode bei Ausschaltung vieler störenden Momente die Exkretion der in den Organismus gebrachten Stoffe untersucht, dadurch also die ideale Funktionsprüfung viel eher erreicht, da zu erwarten war, dass man auf diese Weise ein richtigeres Bild über die Funktion der Magendrüsen erhalten könne. GLÄSSNER und WITTGENSTEIN gingen dann noch einen Schritt weiter und kombinierten die Farbstoffmethode mit der Dauersondenmethode. Diese Autoren verwendeten bei ihren Untersuchungen Neutralrot, jenen Farbstoff, der in erster Linie von den Magendrüsen ausgeschieden wird, erst spät im Duodenalsekret erscheint und erst nach langer Zeit im Harn. Methylenblau hat sich, da es auch von den Nieren sehr rasch ausgeschieden wird, als unbrauchbar erwiesen. Neutralrot zeigte sich zu den Untersuchungen als sehr geeignetes — sonst vollkommen indifferentes — Mittel. Die Untersuchungen erstrecken sich bekanntlich auf die Bestimmung des Zeitpunktes des Erscheinens des parenteral verabreichten Mittels (bzw. dessen Nichterscheinen) im Magensaft, wobei auf die Geschwindigkeit der Ausscheidung und die ausgeschiedene Menge geachtet wird. In gewissen Zeitabständen werden mit der Dauersonde Proben ausgehebert. Es handelt sich also, wie schon oben erwähnt, um die Untersuchung der Exkretion der Magenschleimhautdrüsen.

GLÄSSNER und WITTGENSTEIN gelangten bei ihren Versuchen zu dem Ergebnis, dass ein normal funktionierender Magen 10—15 Minuten nach der parenteralen Einverleibung den Farbstoff auszuschcheiden beginnt, bei Hypersekretion bzw. Hyperazidität vermindert sich diese Zeit auf ungefähr 8 Minuten, während sie bei Hyposekretion bzw. Hypoazidität bis zu 25—45 Minuten verlängert gefunden wird. In Fällen von Achylie und bei solchen mit Pylorusresektion erscheint der Farbstoff nicht im Magen. Auf Grund dieser Ergebnisse empfehlen sie das Verfahren — allerdings nur gleichzeitig mit den bisherigen — für die Magendiagnostik.

Wir führten die chromodiagnostische Methode in 78 Fällen aus. Zum grössten Teile handelte es sich um Kranke der Station und

bloss in wenigen Fällen wurde die Untersuchung auch ambulant ausgeführt. Bei Letzteren wurden aber ebenfalls sämtliche sonst geübten klinischen Untersuchungen vorgenommen. Jeder Fall wurde u. a. auch der Röntgen-Untersuchung unterzogen. An dem Tage vor der Farbstoffuntersuchung wurde in jedem Falle das Ewald-Boas'sche PF. verabreicht, welches wir je nach der Art der Beschwerden der Kranken und des ungefähr zu erwartenden Befundes $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden pc. ausgeheberten, worauf der Säuregehalt nach dem Töpfer'schen Verfahren mit n/10 Natronlauge bestimmt wurde. Am Morgen des Versuchstages wurde dem Kranken auf nüchternen Magen eine dünne Duodenalsonde in den Magen eingeführt und etwa vorhandenes Nüchternsekret zur Vermeidung von Fehlerquellen durch zu starke Verdünnung des Farbstoffes möglichst restlos ausgehebert. Nachdem dies geschehen war, erhielt der Kranke 5 cm³ einer 1%-igen wässerigen sterilen Neutralrotlösung (Dimethyldiamidotoluphenazin Chlorhydrat) in die Glutealmuskulatur. An das freie Ende der Sonde wurde eine Rekordspritze armiert und mit dieser von der vierten Minute nach der Injektion angefangen während der ganzen Dauer des Versuches eine sozusagen stete Saugwirkung ausgeübt. Nach dem Erscheinen der ersten gefärbten Saugportionen beobachteten wir womöglich noch weitere 25—35 Minuten das Stärkerwerden der Verfärbung. In vielen Fällen konnten in dem gleichzeitig abgesonderten reichlichen Sekret auch die Säurewerte bestimmt werden. War das Erscheinen des Farbstoffes verzögert, so wurde wenigstens 40—50 Minuten zugewartet und die Sonde erst nach Ablauf dieser Zeit entfernt.

Die Befunde wurden in zwei Gruppen geteilt. Die erste Gruppe dient als Vergleich mit den bei dem PF. erhaltenen Säurewerten, die zweite gibt Aufschluss über unsere Ergebnisse bei den verschiedenen Erkrankungsformen.

Ad Gruppe I. In 21 Fällen von Euchlorhydrie bzw. Euazidität wurde der Farbstoff in jedem Falle vom Magen ausgeschieden u. zw.:

I. a)

in Minuten :	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Zahl der Fälle :	—	2	1	6	1	2	—	—	1	4	1	—	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—

In 15 Fällen von Hyperchlorhydrie-Hyperazidität:

I. b)

in Minuten:	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Zahl der Fälle:	3	—	2	4	1	—	—	1	2	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
In einem Falle wurde der Farbstoff nicht ausgeschieden.																						

In 26 Fällen von Hypochlorhydrie-Hypazidität:

I. c)

in Minuten:	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Zahl der Fälle:	1	1	1	2	—	1	1	—	1	—	2	1	1	—	2	—	1	1	1	—	1	1
Der Farbstoff wurde in sechs Fällen nicht ausgeschieden.																						

In 10 Fällen von Achlorhydrie:

I. d)

in Minuten:	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
Zahl der Fälle:	—	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—
Der Farbstoff wurde in fünf Fällen nicht ausgeschieden.																						

Aus der letzten Teilgruppe ist jedoch ein Fall bemerkenswert, bei dem der Farbstoff schon nach vier Minuten im Magensaft erschienen war. Es wurde hierauf das PF wiederholt, wobei sich Werte von 12/34 ergaben. Hiermit wäre das rasche Erscheinen des Farbstoffes noch nicht erklärt, die während der Farbstoffuntersuchung mit der dünnen Sonde erhaltenen Säurewerte — 43/61 — klärten jedoch den Fall auf. (Es handelte sich um eine schwere Neurose ohne irgend einen positiven Befund.)

Bei dem Vergleich unserer Ergebnisse mit jenen nach PF ist ein Übereinstimmen bloss innerhalb enger Grenzen zu sehen. Zwischen der Säuresekretion der Magendrüsen und der Ausscheidung des Farbstoffes scheint allerdings ein gewisser Parallelismus zu

herrschen, doch gibt es zu viel Ausnahmen, so dass von einer Einheitlichkeit der Ergebnisse nicht gesprochen werden kann. Bei den Fällen, die nach PF Euchlorhydrie zeigten, wurde der Farbstoff meist in 9—15 Minuten ausgeschieden, doch gab es nach beiden Richtungen Abweichungen. Bei Hyperchlorhydrie erschien zwar der Farbstoff meist in weniger als 10 Minuten, doch gab es auch Fälle mit bedeutend langsamerer Ausscheidung, und sogar einen Fall, bei dem der Farbstoff überhaupt nicht ausgeschieden wurde. Das bunteste Bild boten jene Fälle, die nach PF niedrige Säurewerte zeigten: Von der extrem raschen Ausscheidung bis zum Fehlen des Farbstoffes gab es alle Übergänge. Von den 10 Fällen mit Achlorhydrie (darunter bloss ein Karzinom) wurde in der Hälfte der Farbstoff garnicht ausgeschieden, bei den anderen kam es — von dem einen oben erwähnten Fall abgesehen — zwar zu einer etwas protrahierten, aber dennoch zu einer exkretorischen Tätigkeit.

Ad Gruppe II. Die Gruppierung unserer Befunde nach den Krankheitsformen führte zu einem zufriedenstellenderen Ergebnis. In folgender Zusammenstellung sind die Fälle nach möglichst umschriebenen Diagnosen, (abgesehen von den bei PF. erhobenen Säurewerten) aneinander gereiht:

II. a. Ulcus ventr. s. duodeni			II. b. Cholelithiasis			II. c. Hyperchlorhydrie ohne nachweisbare organ. Ursache		
Fall	PF.	Neutr.-rot ersch. in ... Min.	Fall	PF.	Neutr. ersch. in ... Min.	Fall	PF.	Neutr. ersch. in ... Min.
F. A.	32/60	9	T. Gy.	0/10	14	R. J.	35/64	7
K. J.	58/93	9	B. J.	9/32	17	M. P.	27/50	9
S. F.	74/96	9	V. L.	40/65	—	R. F.	58/88	9
V. Gy.	28/58	24	H. P.	49/75	—	T. L.	38/64	11
V. G.	31/56	11	I. M.	15/40	16	W. A.	63/89	8
L. I.	46/61	6	K. J.	11/32	—	M. G.	56/90	6
M. J.	33/55	10	H. Gy.	7/28	11	G. J.	0/30	4
M. P.	15/34	18	K. J.	14/27	14		12/34	
B. J.	37/54	9	D. M.	0/19	—		43/61	
G. J.	63/88	13	R. D.	30/60	9			
B. L.	48/72	6	H. L.	10/42	23			
K. J.	3/32	12						
K. J.	40/62	9						
K. E.	21/47	9						
K. F.	50/90	9						
H. K.	25/48	9						
J. J.	47/73	9						
F. M.	30/60	9						

Bei Ulcus ist die Ausscheidung des Farbstoffes also fast stets bedeutend beschleunigt, abgesehen davon, ob nach PF. normale oder sogar verminderte Werte zu finden waren. Man erhält auf diese Weise also ein viel einheitlicheres Bild als mit dem PF. Im ganzen war die Farbstoffausscheidung bloss in 3—4 Fällen etwas verzögert, doch ist dies bei einem Falle auf die hochgradige Pylorusstenose zurückzuführen.

Tabelle II. b) nähert sich noch mehr dem einheitlichen Bilde. Von 11 Fällen war die Ausscheidung bloss in einem Falle beschleunigt, sonst entweder verzögert, oder es kam überhaupt nicht zur Ausscheidung des Farbstoffes (3 Fälle), obzwar unter diesen sich zwei Fälle befinden, bei denen das PF. Hyperchlorhydrie ergab.

Bei den Fällen von einfacher Hyperchlorhydrie ohne nachweisbares Geschwür (Tab. II. c) war die Farbstoffausscheidung durchwegs beschleunigt, was zwar für die Brauchbarkeit des Verfahrens spräche, doch scheint die Unterscheidung zwischen Geschwür und einfacher Hyperchlorhydrie mit Hilfe dieses Verfahrens nicht recht möglich.

Ausser den eben erwähnten untersuchten wir noch 15 Kranke, bei denen sowohl in Anbetracht der Anamnese als auch des PF.-Befundes ein akuter oder chronischer Magenkatarrh anzunehmen war und andere organische Ursachen ihrer Magenbeschwerden ausgeschlossen werden konnten. Bei diesen Kranken waren mittels PF. alle Abstufungen der Säurewerte von der Hyperchlorhydrie bis zur Achlorhydrie zu finden, während die Farbstoffuntersuchung, drei Fälle ausgenommen, eine starke Verzögerung der Ausscheidung ergab. In zwei Fällen wurde der Farbstoff garnicht ausgeschieden. Das Ergebnis darf also als zufriedenstellend bezeichnet werden. (s. Tabelle III.)

Die Farbstoffuntersuchung wurde ausserdem ausgeführt: bei einem Fall von Ca. ventriculi, bei dem der Farbstoff nicht ausgeschieden wurde, ferner bei 9 Fällen von Lungentuberkulösen verschiedenen Stadiums ohne Magenbeschwerden. Bei letzteren blieb die Ausscheidung, einen Fall ausgenommen, entweder ganz aus, oder sie war verzögert (s. Tabelle IV.) Schliesslich bei einem Basedowiker mit Euechlorhydrie nach PF., bei dem ebenfalls der Farbstoff nicht ausgeschieden wurde.

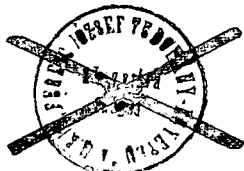


TABELLE III.

Fall	PF.	Neutralrot in ... Min.	Diagnose
T. J.	41/65	20	Gastroptose
O. J.	29/50	15	Gastr. chron.
H. I.	15/36	—	" acuta
B. A.	40/70	—	" "
F. M.	44/68	16	" chron.
S. I.	0/0	15	" acuta
K. J.	30/60	15	Gastroptose
N. E.	8/31	20	Gastr. chron.
K. L.	3/41	16	" "
K. L.	43/73	10	" "
M. S.	24/50	20	" "
Sz. M.	25/42	18	" "
K. B.	14/34	9	" acuta
S. Gy.	20/62	20	" "
T. I.	26/56	12	" chron.

TABELLE IV.

Fall.	PF.	Neutralrot in ... Min.	Diagnose
T. I.	20/54	—	Cat. apicum.
T. J.	10/32	26	Tbc. pulm.
K. D.	6/40	—	" "
D. Zs.	50/70	14	Infilt. apic.
V. J.	12/49	8	" "
P. K.	18/43	24	" "
Ü. M.	60/89	14	" "
D. T.	4/18	—	" "
A. A.	37/73	15	Cat. apicum.

Bei dem Durchsehen der einschlägigen Literatur finden sich bezüglich der Ergebnisse der chromoskopischen Untersuchungen stark entgegengesetzte Anschauungen: Während nämlich die Urheber des Verfahrens GLÄSSNER und WITTGENSTEIN, dieses für brauchbar halten, wird es von SAXL und SCHERF, sowie von BONDI als für die Funktionsprüfung unverlässlich erklärt. LURIA und MIKRIN fanden bei Euazidität das Erscheinen des Farbstoffes in der 15.—18. Minute, bei Hyperazidität oft schon in 3,5 Minuten und bei Verminderung der Salzsäure eine parallel laufende Verzögerung der Farbstoff-Ausscheidung. Obwohl sie bemerken, dass auch normale Magen eine starke Verzögerung aufweisen können und dass der Farbstoff auch bei vollständigem Fehlen der Salzsäure ausgeschieden werden kann, glauben sie dennoch das Verfahren mit gewissen Einschränkungen empfehlen zu dürfen, insbesondere bei gewissen Arten von Achylie. WINKELSTEIN und MARCUS untersuchten 46 Fälle und kamen zu dem Ergebnis, dass der Farbstoff bei Eu- und Hypazidität in 21, bei Hyperazidität in 17 Minuten, bei Achylie in mehr als einer Stunde oder garnicht ausgeschieden wird. Sie halten das Verfahren für brauchbar.

Auf Grund unserer Ergebnisse lässt sich folgendes sagen:

1. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von GLÄSSNER und WITTGENSTEIN liess sich feststellen, dass zwischen der Ausscheidungsgeschwindigkeit des intramuskulär verabreichten Neutralrot durch die Magendrösen und der Fähigkeit des Magens

Salzsäure zu produzieren ein gewisser Parallelismus herrscht, da die Farbstoffausscheidung bei vermehrter Salzsäurebildung am raschesten, bei verminderter am langsamsten vorsich geht, oder — in letzterem Falle — ganz fehlen kann.

2. Diese Feststellung hat bloss allgemeine Giltigkeit, da innerhalb der einzelnen Gruppen zahlreiche Abweichungen zu finden sind.

3. Es gelang daher nicht irgend eine Gesetzmässigkeit zu finden, die für die Ergebnisse mit dem genannten Verfahren jedenfalls ausschlaggebend wäre.

4. Versucht man zwischen den Ausscheidungszeiten des Farbstoffes und den Krankheitsfällen eine Parallele zu ziehen, dann erhält man ermutigendere Resultate. Die Gruppierung der Ausscheidungszeiten nach Krankheiten führt zu Ergebnissen, die einer Einheitlichkeit bedeutend näher kommen, auch dann, wenn die Ergebnisse mit jenen des Probefrühstücks im Gegensatz stehen. Es zeigte sich, dass die Ausscheidung bei Magen und Duodenalgeschwüren stark beschleunigt, bei Gallensteinleiden und ebenso bei chronischem oder akutem Magenkatarrh stark verzögert ist (oder auch — bei letzteren — ganz ausbleibt). Bei Lungentuberkulose ist die Ausscheidung verspätet oder bleibt ganz aus, auch wenn gleichzeitig keine Magenbeschwerden bestehen, die Funktion der Hauptzellen ist also schon gestört. Bei Achylie, Carcinom, schwerer Blutarmut erscheint der Farbstoff nicht im Magensaft.

5. Auf Grund unserer Befunde halten wir das Verfahren nicht für so verlässlich, dass dadurch andere überflüssig würden, in Fällen jedoch, wo die bisher üblichen Methoden nicht übereinstimmende Ergebnisse zeigen, wollen wir es als ergänzendes Verfahren empfehlen.

6. Zum Schlusse muss noch bemerkt werden, dass das Verfahren ziemlich umständlich ist, dass es grosse Genauigkeit und sowohl von Seiten des Untersuchers als auch von Seiten des Kranken grösste Geduld erfordert, ferner, dass sich an der Injektionsstelle fast in jedem Falle Schmerzen einstellen (zur Vermeidung dieser wurde allerdings die Verwendung von Novocain empfohlen), dass also auch diese äusseren Umstände eine Einführung des Verfahrens in die allgemeine Praxis nicht begünstigen.

Literatur.

Glässner und Wittgenstein: Wiener klin. Wschr. 1923. 45.

Glässner: Med. Klin. 1926. 41.

Luria R. A. und A. J. Mikrin: Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 34.

Luria und Mogilewski: Boas Arch. Bd. 44. H. 1—2.

Saxl: Wiener klin. Wschr. 1923. 38.

Winkelstein und Marcus: The Journal of the Amer. Med. Ass. 1925. X. 31.

Aus d. mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Direktor Dr. N. v. JANCsó o. ö. Prof.)

Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.

(Versuche mit Human-Stamm und Tusche-Speicherung.)

Von Privatdozent Dr. R. von ENGEL.

Auf dem Gebiete der pathologischen Forschung des letzten Vierteljahrhunderts gibt es wenig Gedanken von so unübersehbar weittragender Wirkung, wie die genaue, teils morphologische, teils biologische Umschreibung des retikuloendothelialen Apparates von ASCHOFF, MAC NEE, und LANDAU. Wenn man die lange Reihe der experimentellen Forschungsergebnisse überblickt, die sich den grundlegenden Arbeiten ASCHOFF's anschlossen, dann kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, dass unser ganzes pathologisches Wissen, insbesondere in Bezug auf Infektion, Immunität und Pharmakodynamik, eine tiefgreifende Umstellung im Sinne der Funktion des retikuloendothelialen Apparates (RE.) mitmachte und noch mitmacht.

Die physiologische Funktion des RE. lässt sich umfassend mit einer „Phagozytose“ bezeichnen, die alle Stoffe betrifft, die dem Blute, sei es in korpuskulärer, sei es in chemischer Hinsicht, fremd sind. Es ist zwar jede Zelle des menschlichen Organismus imstande — zu mindest unter pathologischen Verhältnissen — zu phagozytieren. Diese Fähigkeit der Elemente des RE. ist aber auch schon unter physiologischen Umständen sehr ausgeprägt; wird nun der Organismus von irgend einer allgemeinen Infektion betroffen, so tritt diese Funktion auf den Reiz der Allgemein-Infektion — wie dies in zahlreichen Versuchen gezeigt werden konnte — in erhöhtem Masse zu Tage und bildet einen wesentlichen Komponenten der Abwehrkräfte des Organismus.

Der grösste Teil der diesbezüglichen Untersuchungen befasst sich mit akuten Allgemein-Infektionen. Grundlegend auf diesem

Gebiete sind die Versuche LOUROS' und seiner Mitarbeiter über die RE.-iale Reaktion der Streptokokken-Sepsis. LOUROS beschreibt typische Veränderungen des RE. bei den Tieren (weisse Mäuse), die diese Infektion überlebten. Als erste Anzeichen der zellulären Aktivität zeigt sich eine dunklere Färbung der Zellelemente, später deren Hypertrophie, dann in zeitlicher Reihenfolge deren Hyperplasie. Als höchster Grad der Reaktion treten zirkumskripte Herde auf. Schwerere, tödlich verlaufende Infektionen zeigen teils einen so raschen Verlauf, dass zu der Entwicklung der Gewebsreaktionen nicht genügend Zeit vorhanden ist (Areaktivität), teils führen sie nach Ablauf der anfänglichen Reaktionen zur Entstehung nekrobiotischer Vorgänge in den Herden und durch Erschöpfung des RE. zum Tode. Die Abwehrreaktion des RE. manifestiert sich histologisch ebenso abschnittsweise — allerdings in bedeutend geringerer Intensität und mit langsamerem Ablauf — wie der Vorgang der normalen Regeneration. Bei seinen Versuchen trachtete LOUROS unter Zuhilfenahme zahlreicher physikalischen und chemischen Faktoren den Verlauf der RE.-Reaktion mit mehr-weniger Erfolg zu beeinflussen.

Bei Durchsicht der Literatur, über die Vorgänge im RE. in Bezug auf Infektion und Immunität muss es auffallen, wie wenig das Verhalten dieses Systems bei der tuberkulösen Infektion des Organismus Gegenstand der Forschung bildete. Darüber, dass sowohl die fixen Gewebelemente als auch die im Kreislauf zirkulierenden Wanderzellen des RE. bei dem Zustandekommen der Gewebeveränderungen bei der Tuberkulose eine wichtige Rolle spielen, herrschte schon lange vor den grundlegenden Arbeiten ASCHOFF's kein Zweifel. Schon BAUMGARTEN ist der Ansicht, dass die Gewebeelemente des Tuberkulums von fixen Zellen, von Fibroblasten und Endothelzellen abstammen. Zur selben Zeit war die Entstehung der epitheloiden sowie der Riesenzellen der miliaren Tuberkel der Leber aus Kupfferschen Zellen ebenfalls bekannt. Allgemein bekannt — wenn auch nicht allgemein angenommen — ist die Auffassung LUBARSCH' über die Histiogenese der Riesenzellen. L. nimmt an, dass im kompakten Endothelkeim die Lumenbildung unterbleibt und dass durch das Verschmelzen der Zellgrenzen sich die Riesenzelle mit der für sie charakteristischen Kernanordnung entwickelt. L. denkt also bei der Entstehung der Langhans'schen Riesenzellen an eine abortive Neubildung von Kapillaren. Auf die grosse Bedeutung

der Wanderzellen bei diesen Vorgängen wurde durch die grundlegenden Arbeiten MALLORY's und, von ungarischer Seite, durch die Untersuchungen v. BUDAY's über experimentelle Nierentuberkulose hingewiesen. Einer der bahnbrechenden Forscher auf dem Gebiete der Vitalfärbung, GOLDMANN, untersuchte auch die Histogenese des Tuberkulums mit diesen Verfahren und gelangte zu dem Ergebnis, dass mit Ausnahme der lymphoiden Zellen jedes der Zellelemente des Tuberkulums imstande ist Farbstoffkörnchen zu phagozytieren (in diesem Falle Pyrrholblau) und dass die Tuberkelbazillen ausschliesslich von den farbstoffhaltigen Zellen aufgenommen werden. Diese Untersuchungen GOLDMANN's zeigten ferner, dass die Pyrrholzellen, von denen er — irrtümlicher Weise — annahm, dass sie grösstenteils von Fibroblasten abstammen, imstande sind sehr lebhaft zu wandern und aus der Bauchhöhle bzw. dem lockeren Bindegewebe des Omentums auf dem Lymphwege leicht in die Lunge, die Leber oder die Milz gelangen können. Nach der Infektion der Bauchhöhle mit Hühnertuberkulose führten diese Zellen auf diesem Wege die phagozytierten Tuberkelbazillen mit sich, sie sind daher als eigentliche Vermittler der Metastasenbildung anzusehen. Diese aufsehenerregenden Ergebnisse GOLDMANN's wurden jedoch von KUCZYNSKI und SEIFFERT widerlegt. Ferner geht aus den Versuchen OCCHINO's hervor, dass die Fortpflanzung der Infektion mit Hühnertuberkulose unabhängig von den Wanderzellen vorsich geht und direkt durch das Hineingelangen von Tuberkelbazillen in die Lymphknoten und auf dem Wege der Lymphgefässe in die Blutbahn zustande kommt.

Zahlreiche Forscher befassten sich mit der Rolle des RE. bei der Immunität bzw. Anaphylaxie gegen Tuberkulose. Meist wurde versucht, die Tuberkulin-Empfindlichkeit des infizierten Organismus durch eine funktionelle Belastung des RE. zu beeinflussen. Eine genauere Beschreibung dieser Versuche würde den Rahmen dieser Mitteilung überschreiten, die Ergebnisse waren nicht einheitlich. Einige Autoren (MINAMI, SATA) waren imstande die Tuberkulin-Empfindlichkeit mittels der Farbstoff- und Metallsalz-Blockade abzuschwächen, andere wieder, so z. B. PAGEL fanden diese auf diesem Wege unbeeinflussbar. PAGEL versuchte die Uferzellen des RE. mittels protrahierter intravenöser Tusche-Behandlung und Milzexstirpation zu lähmen, konnte aber in keinem Falle einen Einfluss auf den Tuberkulin-Shock, weder was dessen

Auftreten noch Verlauf noch Intensität anlangt, beobachten. Bei der histologischen Verarbeitung seines Materials konnte er die Beobachtung machen, dass bei den protrahierten Versuchen die Uferzellen des RE. nach einer gewissen Zeit von den aufgenommenen Farbstoffkörnern befreit werden, da diese allmählich in die Zellelemente der tuberkulösen Herde hinüberwandern. Einen genaueren Bericht über seine histologischen Befunde konnte ich — obzwar in einer vorläufigen Mitteilung darauf hingewiesen wird — in der mir zugänglichen Literatur nicht finden.

Über das Verhältnis der Anthrakose zur Lungentuberkulose brachten die experimentellen Untersuchungen WEDEKIND's interessante Ergebnisse. W. ging von der Erfahrungstatsache aus, dass die Lungenanthrakose, im Gegensatz zu anderen Pneumonokoniosen, die Lunge gegen tuberkulöse Infektionen zu schützen scheint und versuchte die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens durch eine Kohlenstaubemulsion zu beeinflussen. Diese Emulsion — über deren Herstellung nähere Daten fehlen — wird den intravenös infizierten Versuchstieren unmittelbar vor und nach der Infektion intravenös verabreicht. Es gelang auf diese Weise den Verlauf der Erkrankung sehr günstig zu gestalten. Die so behandelten Tiere magerten nicht so stark ab wie die Kontrolltiere und auch die tuberkulösen Veränderungen in den Lungen waren bedeutend weniger schwer. W. versuchte diese auffallende Erscheinung mit Hilfe histologischer Untersuchungen zu erklären. Er beobachtete, dass die Kohlenkörner in grosser Menge in den Randpartien der Lungentuberkel aufgespeichert werden, gleichzeitig werden die Tuberkel durch eine reichliche reaktive Leukozyten-Zone umgeben. Dieses Bild war auch bei Tuberkel mit beginnender Verkäsung anzutreffen. Bei Weiterschreiten des Prozesses füllte sich der Tuberkel mit grossen Zellen, die mit Kohlekörnern angefüllt waren. W. erklärt sich diesen Vorgang damit, dass der auf den RE. ausgeübte Reiz dessen Abwehrfunktion und in erster Linie die Phagozytose des Endothels der Lungenkapillaren erhöht und somit das sonst bloss schwach phagozytierende Lungengewebe zu verstärkter Abwehrfunktion anspornt.

In einer späteren Mitteilung berichtet WEDEKIND über weitere Erfolge mit seinem Präparat u. zw. wurde dieses nicht bloss unmittelbar vor oder nach der Infektion, sondern auch bei vollständig entwickelter experimenteller Tuberkulose erfolgreich ange-

wendet. Eine grössere Anzahl von Kaninchen wurden auf einmal intravenös infiziert, dann der erste spontane Tod abgewartet und hierauf begann die Behandlung eines Teiles der Tiere mit dem Kohlepräparat. Auch bei dieser Versuchsreihe war ein bedeutender Unterschied in Bezug auf die Lebensdauer und die pathologisch anatomischen Veränderungen zwischen behandelten und unbehandelten Tieren zu verzeichnen. Nach diesen Versuchen behandelte W. auch Menschen mit seinem Präparat und berichtet über Erfolge, sowohl was das subjektive Befinden als auch den objektiven Befund seiner Kranken anlangt.

Ein italienischer Autor E. TRIZZINO ging von der Annahme aus, dass die auffallend häufige Beteiligung des Lungengewebes an tuberkulösen Prozessen mit Vorgängen im RE. zusammenhänge und stellte Versuche mit intracardialen Injektionen von abgetöteten Tuberkelbazillen bei Kaninchen und Ratten an, wobei gleichzeitig der RE. blockiert wurde. Die Rolle der Blockade spielten bei diesen Versuchen: Tusche, Eisenzucker bzw. Trypanblau. Während sich bei den unbehandelten Tieren zahlreiche peribronchiale käsige Herde entwickelten und in der Leber eine ausgebreitete lymphozytäre Infiltration zu finden war, waren die Veränderungen bei den blockierten Tieren sowohl an Ausbreitung als auch an Intensität bedeutend geringer. Die Wirkung der Behandlung ist — vielleicht wegen der geringen Menge des angewendeten Mittels — eher als Reiz, als Funktionssteigerung bei rascher Vernichtung der eingeführten Bazillen aufzufassen, eine Lähmung des Systems kam nicht zustande.

Obwohl die Fragen, die die Arbeiten KARCZAG's und seiner Mitarbeiter (STERNBERG, VÁNDORFY, HAJÓS, PAUNTZ, BARÓK) berühren, nicht mit dem eigentlichen Thema meiner Untersuchungen in engen Zusammenhang stehen, sollen sie hier nicht unerwähnt bleiben. K. und seine Mitarbeiter befassten sich bekanntlich mit der Elektrotropie der Gewebe; bei diesen Versuchen zeigten sie, dass die nekrotischen Teile des Tuberkels die in den Organismus gelangten farblosen Karbinole elektiv speichern, die Zellelemente des Tuberkels, die epitheloiden Zellen, zeigen ein ähnliches Verhalten, so dass nur die hämatogenen Elemente des Tuberkels, in erster Linie die Lymphozyten, infolge ihrer starken Elektro negativität Farbstoffe nicht aufnehmen. Dieses Versuchsergebnis steht im Gegensatz zu der allgemein anerkannten Auffassung von WITT,

WELLS und COOPER, wonach der Tuberkel, wegen seiner gefässlosen Konstruktion und schlechten Blutversorgung, bloss zur Aufnahme krystalloider Stoffe (Lösungen) geeignet ist. Auf Grund ihrer Ergebnisse versuchten KARCZAG u. s. M. die tuberkulöse Infektion durch verschiedene elektrope Farbstoffe zu beeinflussen z. B. Wasserblau, Fuchsin S, Lichtgrün.

Kurz sei hier auch noch auf die Untersuchungen von WIGAND und HEITZ hingewiesen, die mit der Oleokoniol-Methode von SAXL und DONATH an tuberkulösen Kranken Funktionsprüfungen anstellten u. zw. mit dem Ergebnis, dass der RE. bei akuten tuberkulösen Prozessen die in das Blut gebrachten mikroskopischen Öltröpfchen schlecht absorbierte, in chronischen Fällen hingegen diese Absorption rasch und prompt vorsich ging.

*

Ich hatte ursprünglich die Absicht, durch weitgreifendere Versuchsreihen der Lösung der Frage näher zu kommen, inwieweit die experimentelle Tuberkulose des Kaninchens durch Reizung bzw. durch die Blockade des RE. zu beeinflussen sei. Mehrere s. Z. ausgeführten Versuche blieben aus äusseren Gründen unverwendet, einige histologischen Befunde jedoch erweckten durch ihre Besonderheit unsere Aufmerksamkeit, so dass ich jetzt zwecks Erforschung weiterer Einzelheiten in dieser Richtung meine Untersuchungen fortsetzte. Wir stellten uns folgende Fragen:

1. Wie reagiert der RE. des Kaninchens, wenn das Versuchstier nach erfolgter Tusche-Behandlung mit Tuberkulose infiziert wird?
2. Inwiefern nehmen die Elemente des RE. an dem histologischen Aufbau des Tuberkels teil?
3. Wie verhält sich das tuberkulöse Gewebe gegen in den Organismus gebrachte re.-iotrope Stoffe?
4. Ist der Verlauf und das histologische Bild der experimentellen Tuberkulose des Kaninchens durch irgend einen vitalen Farbstoff zu beeinflussen?

*

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir zur Beeinflussung des RE. chinesische Tusche (Pelikan-Tusche No. 541, Burri) in fünffacher Verdünnung, wovon als einmalige Dosis 1 cm³ — auf die konzentrierte Suspension berechnet — intravenös verabreicht wurde. Tusche ist bekanntlich einer jener re.-iotropen Stoffe, die lange Zeit hindurch in grossen Dosen verabreicht werden können,

ohne bei den Versuchstieren Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Bei den langsam verlaufenden tuberkulösen Infektionen war dies allenfalls zu beachten. Die Verwendung der Tusche war auch noch deshalb von Vorteil, weil es sich uns bei unseren Versuchen vor allem um die histologischen Bilder handelte und die Tusche bekanntlich zu den am leichtesten fixierbaren und nachweisbaren elektronegativen Stoffen gehört.

Zu den Versuchen wurden womöglich 6—8 Monate alte Kaninchen mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von ca. 1500 g verwendet. Zur Infektion wurde die Kartoffelkultur eines aus dem Sputum einer fibrokavernösen Phthise gezüchteten humanen Stammes benützt, dessen Virulenz verhältnismässig gering war: ein Meerschweinchen wurde durch 1 mg in 3—3½ Monaten getötet. Von der Bazillenemulsion wurde den Versuchstieren eine je einem mg Tuberkelbazillen entsprechende Menge in die Ohrvene injiziert.

Die Versuche wurden in drei Gruppen geteilt: Die Tiere der *ersten Gruppe* (10 Kaninchen) erhielten 12 Tage hindurch jeden zweiten Tag je 1 cm³ Tusche intravenös. Nach den Erfahrungen unserer Vorversuche genügt diese Menge um bei den Tieren in der Leber, der Milz und dem Knochenmark eine tiefschwarze Verfärbung hervorzurufen. Die Elemente des RE. zeigen eine histologisch nachweisbare starke Phagozytose, stellenweise sogar Hypertrophie und Hyperplasie, an den Lungen jedoch ist ausser einem rauchartigen grauen Farbenton mit freiem Auge keinerlei Veränderung wahrnehmbar. Auch mikroskopisch sind perivaskulär und peribronchial bloss vereinzelte mit Tusche beladene Wanderzellen zu sehen, während die Wände der Alveolen fast ganz frei von diesen sind. In den Epithelzellen der Alveolen und im Endothel der Alveolenwand waren keine Tuschekörnchen zu finden.

Den so vorbehandelten Tieren wurde nach der Infektion zwei Wochen hindurch jeden zweiten Tag, später wöchentlich zweimal Tusche injiziert. Die Tiere wurden 6, 24, 48 Stunden bzw. 7, 14, 21, 28, 42 Tage nach der Injektion durch Nackenschlag getötet. Zu der ersten Versuchsgruppe gehören noch drei Kontrolltiere, die nach 7, 21 und 35 Tagen untersucht wurden.

Die drei Tiere der *zweiten Gruppe* wurden ohne Vorbehandlung auf dieselbe Weise infiziert, wie die Tiere der ersten Gruppe. Der tuberkulöse Prozess entwickelte sich unbeeinflusst 3, 4 und 6

Wochen hindurch, hierauf erhielten die Tiere eine Woche lang täglich 1 cm³ Tusche und wurden dann getötet.

Bei zwei Tieren der *dritten Gruppe* wurde die Wirkung der gleichzeitigen Injektion von Tusche sowie der Tuberkelbazillen-emulsion untersucht. Bei drei Tieren wurden die am meisten charakteristischen Veränderungen der ersten Gruppe (6 Stunden, 21 Tage, 42 Tage p. inj.) nachgeprüft, bei einem Tiere endlich wurde die Verteilung der Tusche nach Verabreichung einer einmaligen grossen Tuschemenge bei einem 4 Wochen alten entwickelten tuberkulösen Prozess untersucht.

Wir versuchten vom RE. eines jeden Tieres ein vollständiges histologisches Bild zu erhalten. Ich glaube, dass es im Sinne der besseren Übersicht vorteilhafter ist, hier nicht den Befund jedes Tieres der Reihe nach aufzuzählen, sondern die Entwicklung der verschiedenen histologischen Veränderungen nach Organen gruppiert in zeitlicher Aufeinanderfolge anzuführen.

Gruppe I.

Im Mittelpunkt unserer Untersuchungen standen die histologischen Veränderungen der Lungen. Die Lunge ist eigentlich kein re.-iales Organ, das Alveolarepithel und das Endothel der Kapillaren sind zwar imstande zu phagozytieren, nicht aber die im Kreislauf zirkulierenden elektronegativen Kolloide zu absorbieren. Eine Sonderstellung nimmt die Lunge dadurch ein, dass ihr Kapillarsystem zwischen das venöse und das arterielle System eingeschaltet ist und somit die Rolle eines ständigen Filters spielt. Es ist eine alte Tatsache, dass sich die Reaktion des RE. nicht aus dem Untersuchungsergebnis des kapillären oder venösen Blutes beurteilen lässt, denn das Blut jener Organe, die die grösste Masse des RE. verkörpern (Leber, Milz, Knochenmark) gelangt auch erst nach der Filterung durch die Lungenkapillaren in den Kreislauf. Das richtige Bild der Reaktion des RE. ist daher von dem Untersuchungsergebnis der Lungen zu erwarten.

Dies ist besonders bei den kurze Zeit nach erfolgter Infektion untersuchten Tieren zu sehen. Bei einem vorbehandelten Kaninchen zeigt die Lunge 6 Stunden nach der Infektion ein eigenartiges Bild: Mit der kleinen Vergrösserung sieht das Präparat aus, wie wenn das ganze Kapillarsystem mit einem Farbstoff gefüllt wäre. Das Kapillarnetz der Alveolarwände, die Gefässe des peribronchialen

und perivaskulären Gewebes und die Lymphspalten sind vollständig und gleichmässig von mit Tusche beladenen Wanderzellen erfüllt. Das Bild zeigt überall gleichmässige Intensität, die Lungen sind von den Histozyten gleichmässig überschwemmt, diese erscheinen bloss stellenweise — in einer erweiterten Alveolarwand oder perivaskulär — in Gruppen. Auch die Tuberkelbazillen sind in den Lungen gleichmässig verteilt, zum grössten Teile sind sie in den Alveolarwänden zu finden, in geringerer Zahl im peribronchialen und perivaskulären Gewebe. Die Stelle ihres Anhaftens zeigt bloss insofern eine Herdreaktion mässigen Grades, dass die Zellen der Nachbargewebe gedunsen und intensiver gefärbt erscheinen. Die Reaktion betrifft also bloss die fixen Zellen, die Wanderzellen zeigen trotz der grossen Menge, mit der sie die Lungen überschwemmen, noch keinen unmittelbaren Zusammenhang mit der Reaktion des Lungengewebes. Dem entsprechend sind auch phagozytierte Tuberkelbazillen kaum zu finden, auch diese sind eher in den Zellen der fixen Gewebe anzutreffen. Der grösste Teil der mit Tusche beladenen, die Kapillaren anfüllenden Histozyten zeigt keinerlei degenerative Anzeichen, ihre Kerne sind gut färbbar, die Zellgrenzen normal, ihre vergrösserte Protoplasmamasse ist von dichtgedrängten, gleichmässig-verteilten Tuschekörnchen erfüllt. Verstreut sind aber auch genügend viel in Zerfall begriffene Histozyten zu sehen, die ausser an ihren verschwommenen Zellgrenzen auch daran leicht erkennbar sind, dass die Tuschekörnchen nicht gleichmässig, sondern mehr zerstreut verteilt sind. Diese zerfallenden Zellen lagern sich nicht um die in den Lungen haftenden Tuberkelbazillen, es fehlen uns daher Anhaltspunkte dafür, den degenerativen Zellzerfall auf eine direkte Giftwirkung der Tuberkelbazillen zurückzuführen, doch ist es wahrscheinlicher, dass wir es hier mit der resorbierenden Wirkung des Lungenparenchyms zu tun haben, wie sie von ASCHOFF, SIEGMUND und OELLER beschrieben wurde.

Das histologische Bild der Lungen zeigt noch eine auffallende Erscheinung: An vielen Stellen sind zahlreiche Kapillaren zu finden, die von homogenen Tuschemassen ohne Körnelung angefüllt sind. Diese Kapillaren sind stark erweitert, ihr Lumen ist mit Tusche prall gefüllt, die Tuschemassen dringen oft durch die Verzweigungen in die anastomosierenden Nachbarkapillaren, wodurch nicht selten korallartige Tusche-Embolien entstehen. Bei der systematischen

Untersuchung zahlreicher Emboli in Schnitten von 2—3 μ Dicke konnte zweifellos festgestellt werden, dass diese eigenartigen Gebilde nicht von einem Phagozytenkonglomerat gebildet werden, denn in den Emboli sind weder Zellen noch Zellbestandteile zu erkennen. Die Tusche-Körnchen sind auch nicht einzeln darstellbar, wenn sie sich jedoch innerhalb der Phagozyten befänden, dann müsste ihre Isolierung auch bei noch so massenhafter Speicherung in dünnen Schnitten gelingen. Die Bildung eines Niederschlages der in den Blutkreislauf gelangten re.ialen Stoffe in den Kapillaren ist eine bekannte und im Einzelnen erforschte Erscheinung des Blockierungsversuches. Wir selbst konnten sie oft bei Versuchstieren beobachten, die unmittelbar nach einer intravenösen Injektion von Trypan- oder Pyrrholblau unter Shockerscheinungen verendet waren. Durch ähnliche histologische Bilder, die durch die humorale Präzipitation von Arsenobenzolpräparaten zustande kamen, gelangte N. v. JANCSÓ jun. zu einer einleuchtenden Erklärung des Salvarsanshocks. JANCSÓ konnte gleichzeitig auch zeigen, dass zwischen der Embolus-Bildung und der re.ialen Salvarsan-Speicherung ein bestimmter morphologischer Zusammenhang bestehe: je rascher und intensiver die Salvarsanspeicherung in den Uferzellen ist, desto grösser die Fähigkeit des betreffenden Präparates Emboli zu bilden.

Die von uns beobachtete Entstehung der Tusche-Emboli lässt sich weder mit der Entstehung der Emboli nach Injektionen von elektronegativen Farbstoffen noch mit jener nach der Verwendung von Arsenobenzolpräparaten in Zusammenhang bringen, u. zw. deshalb nicht, weil diese Tusche-Emboli nicht nach der Injektion von Tusche, sondern nach der Einverleibung der pathogenen Tuberkelbazillenemulsion in die Blutbahn entstehen. Die Injektion der Tuberkelbazillenemulsion wurde 24—48 Stunden nach der letzten Tusche-Injektion vorgenommen, also zu einer Zeit, da das zirkulierende Blut keine freien Tusche-Körnchen mehr enthalten kann (höchstens in ganz geringen Mengen in Bluthistiozyten phagozytiert). Zu dieser Zeit ist die Tusche sozusagen quantitativ in den Uferzellen des RE., hauptsächlich in der Leber, der Milz und im Knochenmark, gespeichert. Da nun nach dem oben gesagten kein Zweifel darüber herrschen kann, dass die Emboli nicht aus Zellen bestehen, muss angenommen werden, dass auf den Reiz der Injektion der Bazillenemulsion ein Teil der im RE. schon vorher gespeicherten Tusche wieder in die freie Zirkulation gelangt.

Dieser Vorgang könnte auf zweierlei Arten zustandekommen: Entweder zerfällt ein Teil der Phagozyten schon in den re.-ialen Organen und die so wieder frei werdenden Tusche-Körnchen entgehen der neuerlichen Absorption und werden durch den Kreislauf weiterbefördert, oder aber die in den Lungen-Kapillaren in grosser Zahl haften bleibenden tuschehältigen Wanderzellen fallen in grossen Mengen der schon erwähnten verdauenden Wirkung des Lungenparenchyms zum Opfer, die frei werdenden Tusche-Körnchen konglomerieren und bilden einen Embolus. Für beide Möglichkeiten lassen sich histologische Anzeichen finden. Sowohl in den Geweben des RE. als auch in den Lungenkapillaren sind ziemlich zahlreiche teils zugrunde gegangene, teils in Zerfall begriffene Phagozyten mit schlechter Kernfärbung zu sehen.

Dass die Entstehung der Emboli für die Lebensdauer der infizierten Tiere von nicht geringer Bedeutung ist, zeigt der Umstand, dass bei unseren Versuchen von den vorbehandelten Tieren mehrere wenige Stunden nach der Infektion verendeten, während bei den Kontrolltieren bei Verwendung derselben Bazillenmenge ein derartiger Shock-Tod nie zu sehen war. Die Folgen der durch die Emboli verursachten Zirkulationsstörung zeigen sich auch im histologischen Bilde: in der Umgebung der Emboli, in der Wand der Alveolen und auch in deren Lumen, gelegentlich auch in den Lymphspalten des peribronchialen Gewebes sind Blutungen zu finden.

Bei den 24 Stunden nach erfolgter Infektion getöteten Tieren erhält man ein wesentlich verändertes histologisches Bild. Während nach 6 Stunden — wie oben beschrieben — das ganze Kapillarnetz der Lungen von tuschehältigen Histiozyten gleichmässig erfüllt erscheint, ist diese Gleichmässigkeit nach 24 Stunden nicht mehr anzutreffen. In den Lungen sind zwar noch in grosser Zahl mit Tusche beladene Zellen zu finden, diese zeigen jedoch das Bestreben sich in kleinere Herde zu sammeln, wobei sie das Kapillarnetz einiger benachbarter Alveolen ausfüllen, bzw. die Alveolenwände oder das interstitielle Gewebe in der Umgebung kleinerer Bronchien und Blutgefässe erweitern. In diesen Gebieten sind mit der Ziehl-Neelsen'schen Färbemethode reichlich Tuberkelbazillen zu finden, die fast ausnahmslos zwischen Tusche-Zellen liegen und zum grössten Teil zwischen den Tuschekörnchen phagozytiert wurden. In den Wänden der von Histiozyten frei gebliebenen Alveolen-Gruppen sind weder Bazillen noch eine auffallendere Gewebsreaktion

nachzuweisen. Ein Teil der tuschehaltigen Zellen befindet sich im Zerfall, besonders häufig betrifft dies jene Zellen, welche sich in unmittelbarer Umgebung der Tuberkelbazillen befinden, oder Zellen, welche Bazillen phagozytierten. Die Bildung von Tusche-Embolien ist nirgends anzutreffen. In einem oder dem anderen Ast der Pulmonalvene sammeln sich wohl Histiozyten in grösserer Zahl an, die Bildung eines Thrombus oder Embolus ist aber nicht zu sehen. In 24 Stunden hat sich also der zweite Akt der Infektion schon abgespielt und die Gewebsreaktion schreitet in der für die tuberkulöse Infektion charakteristischen Richtung — der Herdbildung — fort.

In 48-Stunden-Versuch sieht man die Weiterentwicklung dieses Vorganges. Die heftige Allgemeinreaktion in der Lunge nimmt allmählich ab und damit parallel läuft die Entwicklung der Herdreaktion. Das Kapillarnetz hat sich von der Menge der tuschehaltigen Histiozyten befreit, in der Umgebung der haften gebliebenen Tuberkelbazillen hat die Entwicklung des miliaren Tuberkels begonnen. Die auf diese Weise entstehenden kleinen Tuberkel bestehen fast ausnahmslos aus mit Tusche beladenen Zellen, die Bazillen finden sich auch in diesen Zellen zwischen Tuschekörnchen eingeschlossen. In der Umgebung der kleinen primären Tuberkel nehmen auch die fixen Gewebszellen, die Bindegewebelemente der Alveolarwand, das alveolare Epithel und das Kapillarendothel an der Gewebsreaktion teil, die Zellen quellen, die Kerne färben sich intensiv und gleichzeitig treten auch innerhalb der Zellen vereinzelt Tuschekörnchen auf. Aus diesen Zellen werden also dadurch, dass sie an einen pathologischen Gewebsvorgang teilnehmen, Gelegenheitsphagozyten.

In unseren 7-Tage-Versuch war eine weitere Entwicklung der Tuberkel zu beobachten. Die miliaren Tuberkel sind gut zu sehen, an diesen lassen sich die teils aus fixen, zum grösseren Teile aber aus Wanderzellen entstandenen epitheloiden Zellen erkennen, die alle mit feinen Tuschekörnchen dicht beladen sind, zwischen den Körnchen befinden sich oft phagozytierte Tuberkelbazillen.

Auffallend ist, dass in diesem Stadium der Infektion aus den von den Tuberkeln verschonten Gebieten der Lungen die Tusche-Histiozyten fast ganz verschwunden sind, auch die Kapillaren sind frei von dieser Zellenart, bloss peribronchial sind stellenweise diese Wanderzellen zu finden. Dieser Umstand ist umsomehr zu beachten, da wir nach erfolgter Infektion genau dieselbe Menge

Tusche verabreichten, wie während der Vorbehandlung. Da der RE. auf diese Weise unter steter Reizwirkung stand, war die Möglichkeit gegeben, dass mit Tusche beladene Histiozyten gebildet werden und dauernd in den Kreislauf gelangen. Wie aus den histologischen Befunden der Organe des RE. zu sehen sein wird, sind diese Organe auch in diesem Stadium der Infektion mit tuschehaltigen Uferzellen gefüllt. Es scheint daher unwahrscheinlich, dass das Abnehmen der Tuschezellen in den Lungenkapillaren auf einer Erschöpfung der Wanderzellen-Produktion des RE. beruhe. Viel wahrscheinlicher ist es, dass durch die Reizwirkung der vielen kleinen tuberkulösen Herde die in den Kreislauf eintretenden Histiozyten in die reaktive Zone dieser Herde gelangen. Es ist jedoch auffallend, dass im Lumen der kleinen Pulmonalvenen an mehreren Stellen zahlreiche Tusche-Zellen aufgestapelt werden, ohne dass dabei von Seiten der Venenwand bzw. des Endothels oder des perivaskulären Gewebes eine Gewebsreaktion zu erkennen wäre.

Die Ergebnisse unseres 14-Tage-Versuches bringen ein Fortschreiten der Entwicklung der miliaren Tuberkel. In den Lungen bilden sich kleinere und grössere Tuberkelkonglomerate, stellenweise in so grosser Zahl, dass auf grossen Gebieten keine normalen Alveolen zu sehen sind; hier und da findet man dann durch tuberkulöses Gewebe komprimierte lufthältige Bläschen, welche teilweise dem durch die Tuberkel verengten Lumen der Alveolen entsprechen. Die epitheloiden Zellen sind zum grössten Teile ganz mit Tuschekörnchen gefüllt. Zwischen diesen Zellen erscheinen die Langhans'schen Riesenzellen, welche auch mehr oder weniger mit Tusche beladen sind, zwischen den Tuschekörnchen findet man vereinzelt phagozytierte Tuberkelbazillen. Von den Zellelementen der Tuberkel bleiben bloss die Lymphozyten vollkommen frei von Tusche.

In den 3, 4 und 6-Wochen-Versuchen wiederholt sich das hier beschriebene Bild im Wesentlichen. Als neuere Erscheinung ist die in der mittleren Partie der 4 und 6 Wochen alten Tuberkel sichtbare schon fortgeschrittene Verkäsung zu erwähnen. In der Grenzzone des verkästen Gebietes sind an den mit Tusche beladenen epitheloiden Zellen Anzeichen der Nekrobiose zu erkennen, von denen als erstes die Verstreuung der phagozytierten Tuschekörnchen auftritt. Obzwar die Verkäsung offenbar durch das Zugrundegehen der tuschehaltigen Zellen zustande kommt, ist es auffallend, dass in den verkästen Gebieten fast keine oder gar keine

Tuschekörnchen zu finden sind. Umsomehr sind die in den Randpartien der Tuberkel befindlichen Zellen, die keine Zeichen der Nekrobiose aufweisen, mit Tusche beladen. Es scheint also, dass die durch den Zerfall der anderen Zellen frei gewordenen Tuschekörnchen durch diese Zellen phagozytiert werden. An der Grenze der verkästen Gebiete finden sich auch zahlreiche phagozytierte Tuberkelbazillen.

Bei allen zu diesem Zeitpunkt getöteten Tieren war an den Lungenvenen ein eigenartiger Vorgang zu beobachten. Wie schon bei der Beschreibung des 7 Tage-Versuches erwähnt wurde, sind in den Kapillaren der Lungen keine Tusche-Histiozyten zu finden, während diese Zellen in den kleineren postkapillären Venenästen in grossen Mengen aufgestapelt sind. Diese Erscheinung ist bei den Tieren, die länger lebten, in erhöhtem Masse vorhanden. In allen Fällen sind sowohl in den kleineren als auch in den noch mit freiem Auge wahrnehmbaren Venen grosse Mengen von Tusche-Histiozyten zu finden. Stellenweise füllen sie das ganze Lumen aus, an anderen Stellen lassen sie vom Lumen einen schmalen Spalt für das zirkulierende Blut frei. In einzelnen Gefässen füllen sie das Lumen bloss locker aus, so dass neben diesen Zellen noch zahlreiche rote Blutkörperchen, Lymphozyten und polymorphkernige, keine Tusche enthaltende Leukozyten zu erkennen sind, ein andermal wieder ist die Monozyten-Masse von feinen Fibrin Fäden durchwoben, so dass die Zellen an die Gefässwand geklebt erscheinen und aus den mit Tusche beladenen Wanderzellen sozusagen Monozyten-Thromben entstehen. In diesen Gefässen ist das Venen-Endothel auffallend verbreitert, seine Zellen gedunsen, die Kerne lebhaft gefärbt. Als weiterer Fortschritt dieses Vorganges verwischt sich die Grenze zwischen Venenwand und Zellenthrombus, die Wanderzellen dringen in die Gefässwand und stellenweise besteht ein fast direkter Zusammenhang zwischen diesem Zellthrombus und dem sich perivaskulär entwickelnden Tuberkel. In einzelnen Venenzweigen, wo das Lumen teilweise frei geblieben ist, gelangen Endothelzellen auf die Oberfläche des Zellthrombus und bilden somit in dem übrig gebliebenen verengten Lumen eine neue Innenwand. In grösseren Gefässen werden manchmal mit Tusche beladene Wanderzellen in der Form von zirkumskripten Keimen an verschiedenen Stellen der Innenwand abgelagert, wobei sie in ihrer Umgebung eine endotheliale Wucherung auslösen, durch welche

sie fixiert und dann umgrenzt werden. In diesen eigenartig konstruierten teils obtruierenden, teils sich wie Wandthromben verhaltenden Monozyten-Thromben sind als ständiger Befund in grosser Zahl Tuberkelbazillen zu finden.

Die hier beschriebenen eigenartigen Gefässveränderungen entsprechen vollkommen jenem Bilde, das zuerst von SIEGMUND auf Grund von Versuchen beschrieben wurde, bei denen das Schicksal der in den Blutkreislauf gelangten re.-ialen Zellen in den Lungenkapillaren untersucht worden war. Auch nach den Erfahrungen S's geht ein grosser Teil dieser Zellen hier zugrunde, diejenigen Zellen, die durch diesen Filter hindurchgelangen, konglomerieren in den kleineren Venenästen und bilden hier thrombenartige Veränderungen. Es gelang S. diese Erscheinung experimentell durch protrahierte Injektionen von Collargol, Eisenzucker, Tusche, Trypanblau, Cholesterin, Coli-Bazillen, Staphylokokken oder Serum hervorzurufen. SIEGMUND hebt ausdrücklich hervor, dass eine derartige Thrombenbildung auch beim Menschen in den Lungengefässen bei septischen Prozessen oder bei Tuberkulose zu sehen ist. Ähnliche Vorgänge konnte er auch in den Venen der Milz, der Leber und an der Oberfläche des Endokards finden, wo diese die Grundlage einer Endokarditis bilden können.

*

Von den Organen des RE. wurden die Veränderungen des Knochenmarks, der Leber und der Milz am eingehendsten untersucht. Aus diesen Organen gelangen die Makrophagen, die Wanderzellen in den Kreislauf. Während bei der Untersuchung der oben beschriebenen Reaktion der Lungen das Schicksal dieser Zellen verfolgt werden konnte, diente die Untersuchung der re.-ialen Organe in engerem Sinne dazu, um das Entstehen dieser Zellen zu studieren und zu erforschen, wie diese auf den Reiz der tuberkulösen Infektion in den Kreislauf gelangen.

Nach der von uns benützten Tusche-Vorbehandlung ist meist das ganze Parenchym der Milz gleichmässig und dicht mit phagozytierter Tusche beladen, bloss die Follikel bleiben frei. 6—48 Stunden nach der Infektion sind bei allen untersuchten Tieren dieselben charakteristischen Veränderungen zu beobachten. Die Lymphspalten der hyperämischen Milz sind ad maximum erweitert und mit Tusche-Phagozyten vollständig ausgefüllt. Im Gegensatz zu dem Zustand vor der Infektion bekommt man jetzt ein sehr

charakteristisches Bild der erweiterten netzartig angeordneten Sinus zu sehen. Dieses spricht dafür, dass die Milz, die auf die Tusche-Behandlung mit erhöhter Phagozyten-Bildung reagieren muss, auf den Reiz der Infektion trachtet, ihren ganzen mobilisierbaren Zellvorrat in den Kreislauf zu werfen. Diese Reaktion scheint sich in wenigen Tagen abzuspielen, denn sie ist bei den nach dem siebenten Tage untersuchten Tieren, trotz der inzwischen fortgesetzten Tuschebehandlung nicht mehr zu finden. Zu dieser Zeit sind in der Milzsubstanz noch keinerlei tuberkulösen Veränderungen wahrnehmbar. In den nach dem 14. Tage untersuchten Tieren sind jedoch in der Milz ausnahmslos miliare Tuberkel zu finden. Diese zeigen genau dieselbe histologische Entwicklung, wie dies bei der Lunge beschrieben wurde. Zu erwähnen ist, dass an dem Aufbau der Tuberkel fast ausschliesslich mit Tusche beladene retikulo-endotheliale Zellen teilnehmen, so dass auch die im ersten Stadium der Entwicklung stehenden Tuberkel dicht mit Tuschekörnchen beladen sind. Bei den zwischen der 4. und 6. Woche untersuchten Tieren betrifft die Tusche-Speicherung sozusagen ausschliesslich die von Tuberkeln betroffenen Teile der Milz, die Pulpa in deren Umgebung ist fast vollkommen frei von Tusche. In den Tuberkeln der Milz finden sich in auffallend grosser Zahl Langhans'sche Riesenzellen. Über die Erscheinung der Tusche-Phagozytose in diesen s. weiter unten. Im Übrigen gestaltet sich das Schicksal der Tuberkel und auch der in diesen gespeicherten Tusche in derselben Weise wie bei der Lunge, es sei daher bezüglich Einzelheiten auf das dort Gesagte verwiesen.

Die Leber zeigt nach der bei unseren Versuchen angewandten Vorbehandlung meist eine sich auf das ganze Organ beziehende gleichmässige Hypertrophie, eine tiefschwarze Farbe und mikroskopisch findet man die Tuschekörnchen in den stark gedunsenen und vermehrten Kupffer'schen Zellen angehäuft. Diese bilden nicht selten, besonders in den Randpartien der Läppchen, kleine zirkumskripte Zellgruppen, innerhalb derer die einzelnen Zellen kaum voneinander zu unterscheiden sind. Ähnliche Zellgruppen bilden sich auch im Interstitium. Die erste Folgeerscheinung der Infektion ist auch hier eine hochgradige Mobilisation der Makrophagen. Die Kapillaren und die kleineren Äste der Vena hepatica sind mit Tusche-Zellen überfüllt, von denen ein Teil zwar aus der Milz stammen dürfte, ein grosser Teil ist jedoch zweifellos aus Kupffer'schen

Zellen entstanden, da alle Anzeichen für die Mobilisation bzw. die Loslösung dieser Zellen sprechen. In den 14 Tage oder noch länger dauernden Versuchen sind in der Leber meist in grosser Zahl miliare Tuberkel anzutreffen, deren jüngste Erscheinungsform kaum von jenen Zellgruppen zu unterscheiden ist, die oben als Konglomerate der Kupffer'schen Zellen beschrieben wurden. Die kleinen Tuberkel bestehen auch hier fast ausschliesslich aus Tusche-Zellen, zur Differenzierung ist jedoch die Bazillen-Färbemethode gut zu gebrauchen, da in den miliaren Tuberkeln der Leber die Tuberkelbazillen stets in grosser Zahl zu finden sind. Bei der Weiterentwicklung der Tuberkel spielen auch vor allem die tuschehaltigen re.ialen Zellen eine Rolle, die Lokalisation der Tuberkel betrifft zum grösseren Teil des Interstitium, zum kleineren Teil die Läppchen, insbesondere deren Randpartien. Bei den 4 und 6 Wochen-Versuchen fällt es ganz besonders auf, dass die Tusche in weit grösserer Menge in dem Gebiete der Tuberkel als in der umgebenden Lebersubstanz abgelagert wird. Was die Weiterentwicklung des histologischen Bildes betrifft, sei auch hier auf die bei der Lunge gegebene Beschreibung verwiesen. Zu erwähnen ist bloss, dass auch in den Tuberkeln der Leber Langhans'sche Riesenzellen in sehr grosser Zahl vorhanden sind. Diese nehmen auch an der Phagozytose der Tusche teil, diese wird in diesen Zellen mit derselben Affinität gespeichert wie in den epitheloiden Zellen. Die Riesenzellen der Leber-Tuberkel bieten ein interessantes Beispiel für die doppelte Phagozytose der Tusche und der Tuberkelbazillen.

Das Knochenmark zeigt nach der Vorbehandlung eine tief-schwarze Farbe, mikroskopisch ist an den Zellen des Retikulums eine starke Phagozytose zu beobachten. Die Infektion ruft auch hier eine sehr starke Gewebsreaktion hervor, als deren erstes Zeichen die Loslösung vieler Tusche-Zellen und deren Aufnahme in die Zirkulation zu sehen ist. In den Makrophagen des Knochenmarkes, insbesondere in den von Tusche-Körnchen vollständig frei gebliebenen Riesenzellen, nimmt die Phagozytose den Erythrozyten und Leukozyten gegenüber beträchtlich zu. An vielen retikulären Zellen sind Zeichen des Zerfalls zu sehen; die in diesen Zellen vorhandene Tusche wird verstreut. Im weiteren Verlaufe der Infektion ist dieser Reizzustand des Knochenmarks stets nachzuweisen. Die Bildung von Tuberkeln ist aber bloss vereinzelt zu beobachten, diese zeigen im Vergleich zu den bisher beschriebenen keinerlei besonders hervorzuhebende Unterschiede.

Bei der Infektion des Kaninchens mit humanem Typus sind die schwersten Veränderungen nebst den Lungen in den Nieren zu finden. In diesen Organ gibt es bekanntlich keine re.-ialen Elemente, dem Kapillarendothel kommt in dieser Hinsicht bloss eine untergeordnete Rolle zu. Hier sind wenig histologische Zeichen der Tusche-Behandlung zu sehen, vor der Infektion deuten bloss die in den Glomeruli haften gebliebenen und dort zerfallenden tuschehältigen Wanderzellen darauf hin. Schon 6 Stunden nach der Infektion nehmen diese Wanderzellen an Zahl auffallend zu, es gelingt sogar schon nach so kurzer Zeit zwischen diesen vereinzelte Tuberkelbazillen nachzuweisen. Im weiteren Verlauf der Infektion findet man regelmässig, insbesondere in der Rindensubstanz, miliare Tuberkel, an deren Aufbau zahlreiche Tusche-Histiozyten teilnehmen. In den Randpartien der Tuberkel sind auch stets mehr-weniger Tuschekörnchen zu finden, so dass nicht selten schon mit freiem Auge ein grau-schwarzer Rand in der unmittelbaren Umgebung des Tuberkels wahrnehmbar ist. Jene auffallende elektive Speicherung der Tusche im tuberkulösen Gewebe, wie sie in den anderen Organen zu sehen war, findet man hier nicht.

Das histologische Bild des Verlaufes der experimentellen Kaninchen-Tuberkulose ist gut bekannt, wir dürfen daher von der Beschreibung der pathologisch-anatomischen bzw. histologischen Befunde der Kontrolltieren absehen. Es sei hier bloss erwähnt, dass der tuberkulöse Prozess bei den Kontrolltieren sowohl makro- als auch mikroskopisch denselben Grad darbot, wie bei den behandelten Versuchstieren. Der histologische Befund zeigte bloss insofern stets einen Unterschied, dass bei den Kontrolltieren der Reizzustand des RE., der als Folge der Tusche-Behandlung stets zu finden ist, fehlte. Als natürliche Folge dieses Umstandes werden auch die Wanderzellen-Elemente des Systems in geringerer Zahl erzeugt, daher treten sie auch bei der Gewebsreaktion nicht so zahlreich auf. Es sei hier noch bemerkt, dass auch die Symptome der tuberkulösen Infektion sich bei behandelten und Kontroll-Tieren nicht voneinander unterschieden, weder was das Körpergewicht noch was die Körpertemperatur anlangt. Die beiden letztgenannten Faktoren zeigten das bei der Infektion mit humanem Typus gewohnte Verhalten. (Vgl. Dr. N. v. JANCsó sen. und Dr. A. ELFER: Vergleichende Untersuchungen mit säurefesten Stämmen . . .)

Gruppe II.

In dieser Versuchsreihe wurden drei Tiere mit demselben Stamme auf dieselbe Weise infiziert, wie die Tiere der Gruppe I. Bei diesen Tieren wurde jedoch der Verlauf der tuberkulösen Erkrankung bis zum Ende der 3., 4. bzw. 6. Woche garnicht beeinflusst, dann wurden sie 6 Tage hindurch auf dieselbe Weise behandelt wie die Tiere der vorhergehenden Gruppe und dann erst wurden die Untersuchungen vorgenommen. Dies hatte den Zweck, festzustellen, wie sich die Gewebeelemente des drei—sechs Wochen alten Tuberkels vom Standpunkt der Tusche-Aufnahme verhalten, ob die Einverleibung der Tusche in die Zellen des entwickelten Tuberkels möglich sei.

Um wiederholungen zu vermeiden, wollen wir hier von der genauen Beschreibung der histologischen Untersuchung abstehe. Es genügt hier zu sagen, dass bei allen drei Tieren sowohl die makroskopische als auch die mikroskopische Untersuchung denselben Befund ergab, wie bei den zum selben Zeitpunkt untersuchten Tieren der ersten Gruppe. Die Veränderungen dieser unterschieden sich von jenen weder was die Intensität, noch was die Ausbreitung anlangt. Bezüglich der Phagozytose der Tusche lässt sich sagen, dass sowohl der RE. als auch die Tuberkel in derselben Weise, wenn auch quantitativ nicht in demselben Grade, die Tuschekörnchen absorbierten wie bei den Versuchen der ersten Gruppe. Selbstverständlich können 6 cm³ Tusche bei einem Tiere vom selben Körpergewicht nicht dieselbe quantitative Speicherung verursachen, wie Wochen hindurch verabreichte 25—30 cm³. Dennoch sind sowohl der RE. als auch die tuberkulösen Gewebe auch bei den Tieren der zweiten Gruppe voll von Tusche-Körnchen und das Verhältnis zwischen beiden ist auch hier — was die Phagozytose der Tusche betrifft — zu Gunsten des Tuberkels verschoben. Besonders auffallend ist dieser Umstand bei dem Vergleich des Tuschegehaltes des Leber- und Milzparenchyms mit jenem der in diesen Organen entstandenen Tuberkel.

Bei der Gruppe II. fehlen aber vollständig jene Veränderungen, die wir im Einzelnen bei den in der 3.—6. Woche der Infektion untersuchten Tieren in den Lungenvenen als Tusche-Histiozyten-Thromben vorfanden. Es scheint, dass bei der Entwicklung dieser Veränderung die ständige Reizwirkung, die auf den RE. als den

Ort der Monozyten-Bildung durch die protrahierte Tuschebehandlung ausgeübt wird, eine grosse Rolle spielt.

Die Ergebnisse der Gruppe II. dienen auch als Ergänzung der Befunde bei den Kontrolltieren der Gruppe I, da sich auch bei diesen die tuberkulöse Infektion unbeeinflusst 3–6 Wochen hindurch entwickelte. Die Tuschebehandlung wurde bei schon voll entwickelter tuberkulöser Erkrankung vorgenommen und in Anbetracht ihrer kurzen Dauer von bloss einer Woche, ist in Bezug auf die Schwere und Ausbreitung des Krankheitsprozesses keine wesentliche Veränderung zu erwarten. Bei dem Vergleiche der Befunde stellte sich tatsächlich heraus, dass bei den behandelten Tieren der ersten Gruppe die Tuschebehandlung die Entwicklung der tuberkulösen Veränderungen nicht beeinflusste.

Gruppe III.

Bei den beiden ersten Tieren dieser Gruppe wurde 1 mg Tuberkelbazillenemulsion mit 1 cm³ Tusche-Suspension vermengt intravenös injiziert und die Reaktion nach 24 Stunden bzw. 6 Tagen untersucht. Dies hatte den Zweck die Anfangs-Verteilung der Tuschekörnchen im infizierten Organismus zu untersuchen. Der bei diesen beiden Tieren erhobene Befund ergab aber keinerlei Besonderheit, die hervorzuheben wäre. Das Bild der 24 Stunden alten Infektion ist bereits bekannt, die in den Kapillaren der Lungen aufgestapelten Monozyten phagozytieren nebst Tuberkelbazillen auch vereinzelte Tuschekörnchen, der grösste Teil der Tusche ist in den Uferzellen des RE. absorbiert. Nach 6 Tagen wird das Bild der einmaligen Einfuhr einer kleinen Tusche-Menge entsprechend noch undeutlicher; die entstehenden miliaren Tuberkel enthalten zwar Tuschekörnchen, jedoch bloss in geringer Menge und sehr fein verteilt.

Drei weitere Tiere dieser Gruppe wurden dazu verwendet, die Ergebnisse der Gruppe I. auch unter anderen Versuchseinrichtungen zu kontrollieren. Diese Tiere wurden nach erfolgter Vorbehandlung infiziert und nach 14, 21 und 28 Tagen untersucht. Die Ergebnisse dieser Nachuntersuchung stimmt mit dem bei Gruppe I. gesagten in jeder Beziehung überein, so dass jene Befunde hierdurch erhärtet wurden.

Ein sechstes Tier dieser Gruppe wurde ohne Vorbehandlung infiziert, der Prozess 3 Wochen hindurch nicht beeinflusst, dann

wurden innerhalb 12 Stunden 3 cm³ Tusche injiziert und nach weiteren 12 Stunden das Tier getötet. Dieser Versuch sollte uns dazu dienen, den Vorgang, der das Eindringen der Tusche in das tuberkulöse Gewebe hervorruft, in einem möglichst frühen Stadium zu fixieren. Bei diesem Versuchstier kam es zufällig zu äusserst leichten tuberkulösen Veränderungen, trotzdem konnte bei den miliären Tuberkeln in der Leber das Eindringen der Tusche gut beobachtet werden. Die verhältnismässig in grossen Mengen eingeführte Tusche ist 12 Stunden nach der letzten Injektion vollständig in den Uferzellen absorbiert, am meisten ist davon im Endothelapparat der Leber und Milz zu sehen. In den miliären Knötchen der Leber erscheint die Tusche auf zwei verschiedene Arten: Einmal wird sie von den Wanderzellen aufgenommen, die zwischen die Zellen der Tuberkel eindringen, zweifellos macht sich die Reizwirkung der Tuberkel auch Wanderzellen gegenüber geltend, die ihre phagozytierende Wirkung bereits ausübten. Unter den in die Tuberkel gedrungenen Wanderzellen sind an einzelnen Anzeichen des Zerfalls sichtbar, es ist daher möglich, dass die aus diesen frei gewordenen Tuschekörnchen auch von den tiefer gelegenen Zellen der Tuberkel aufgenommen werden. Die andere Art des Eindringens der Tusche ist durch die Phagozytose der an der Peripherie der Tuberkel vorhandenen epitheloiden Zellen gegeben. Von jenen Zellen des Tuberkels, die mit der Säftezirkulation der umgebenden Gewebe in unmittelbarer Berührung stehen, wird die Tusche genau so aufgenommen, wie von den Uferzellen des RE.

Als Ergänzung dieser Versuchsreihe soll hier noch das Ergebnis eines Vorversuches erwähnt werden. Ein Kaninchen von 1800 g Körpergewicht wird mit 1 cg Bazillenemulsion eines humanen Stammes nach einer zwei Wochen dauernden Tusche-Vorbehandlung subkutan infiziert; nach der Infektion wird die Behandlung mit wöchentlich zwei Injektionen fortgesetzt. Nach 2 Monaten wird das Tier getötet. An der Infektionspforte ist ein nussgrosser, mit käsigen Massen gefüllter Abszess zu finden, der von einem 3—4 mm breiten weisslich-grauen Granulationsring umgeben ist, an dessen Peripherie eine schmale lebhaft blau-schwarze Zone zu sehen ist. In den Lungen und Nieren sind einige verkästen Tuberkel mit freiem Auge, in der Milz und der Leber zahlreiche miliäre Tuberkel mikroskopisch wahrnehmbar. Histologisch zeigen diese Organe dieselben tuberkulösen Veränderungen, wie sie oben beschrieben

wurden. In den aus der blaugrauen Zone des Granulationsringes angefertigten Präparaten sind in den Zellen zahlreiche phagozytierte Tuschekörnchen zu finden. Dieser Befund spricht dafür, dass nicht bloss die hämatogenen miliaren Tuberkel, sondern auch die sich im subkutanen Gewebe entwickelnden primären Herde in die Blutbahn gelangte Stoffe aufzunehmen imstande sind.

*

Die Art und Weise, wie die im Blutkreislauf zirkulierenden Kolloide von den Uferzellen des RE. absorbiert werden, ist eine viel umstrittene und in ihren Einzelheiten heute noch ungeklärte Frage. Es gelang N. v. JANCsó jun. an überlebenden Rattenlebern mittels Durchströmungsversuchen nachzuweisen, dass die Aufnahme der Kolloide in die Kupffer'schen Zellen die Folge von zwei Vorgängen ist. Zuerst bildet sich ein Niederschlag von Kolloiden an der Oberfläche der Kapillaren, dann werden die Kolloide durch die Wirkung der Serum-Eiweisse von den Zellen in der Form von Körnchen aufgenommen. Bezüglich der Funktion anderer Zelltypen finden sich keine ähnlichen Angaben. Bei unseren Versuchen boten die makrophagen Zellen der Tuberkel, sowohl die epitheloiden als auch insbesondere die Langhans'schen Riesen-Zellen mit ihrem reichlichen Protoplasma ein günstiges Objekt zur Untersuchung der Frage, wie sich die aufgenommenen Körnchen bei Tusche-Aufnahme verschiedenen Grades in den Körpern der Zellen lokalisieren. Besonders geeignet hiezu waren die systematischen Untersuchungen der aus den Lebern der Tiere der Gruppe II. angefertigten Schnitte.

In den Langhans'schen Riesenzellen erscheinen die Tuschekörnchen im Anfangsstadium der Phagozytose innerhalb des an der Peripherie der Zelle befindlichen Kernringes ebenfalls in der Form eines Ringes, wobei der mittlere — grössere — Teil der Zelle freibleibt. Bei fortschreitender Phagozytose wird dieser Tusche-Ring dichter und erst dann, wenn sich unmittelbar innerhalb des Kernringes ein ziemlich scharf begrenzter dichter Ring gebildet hat, beginnt das Eindringen der Tuschekörnchen in die zentral gelegenen Teile der Zelle. Möge aber die Tusche-Speicherung welcher hohen Grad immer erreichen, stets bleibt im Zentrum des Zellkörpers — meist in der Mitte des von den Kernen umgrenzten Gebietes — ein kleinerer Protoplasma-Teil vollständig frei von Tusche. Wenn man in einem Schnitt zufällig eine Riesenzelle finden sollte, bei

der diese freie zentrale Stelle zu fehlen scheint, dann wird sich bei Serien-Untersuchungen herausstellen, dass diese Stelle der Zelle in einer anderen Ebene dennoch zu finden ist.

Bei epitheloiden Zellen ist diese Erscheinung dem wesentlich kleineren Zellkörper entsprechend zwar in kleinerem Ausmasse aber dennoch stets anzutreffen. Auch hier erscheinen die Tuschkörnchen anfangs an der Peripherie des Zellkörpers, bilden hier einen dichten Ring und dringen dann langsam gegen den mittleren frei gebliebenen Teil des Protoplasmas vor. Der zuletzt frei bleibende Teil entspricht nicht dem Kern, der meist exzentrisch angeordnet ist. An den hier beigegebenen Mikrophotogrammen sind die Tuscheringe schon auf den Aufnahmen mit kleiner Vergrößerung gut zu sehen, in welchem Organ auch immer der Tuberkel entstanden sein möge.

Diese eigenartige sich stets wiederholende Erscheinung lässt sich einstweilen noch nicht erklären, es soll aber hier eine Möglichkeit erwähnt werden, die mit diesem eigenartigen morphologischen Bild der Phagozytose in Einklang gebracht werden kann. Die Langhans'schen Riesenzellen besitzen bekanntlich ein gut ausgebildetes Zytozentrum, dessen meist mehrfache Zentriola in einer kleinen Gruppe in den mittleren Partien des Zellkörpers in der Mitte des von den Kernen begrenzten Teiles angeordnet sind. Dieses Bild ist uns teils aus Angaben der Literatur teils aus früher gesammelten eigenen Erfahrungen gut bekannt. Die Aufspeicherung der Tuschkörnchen ergibt sozusagen ein Negativ dieses Bildes. Man gewinnt daher den Eindruck, dass sich die Tusche zuerst an der Peripherie der Zelle ansammelt und erst dann langsam gegen die Mitte der Zelle vordringt, wobei — welchen Grad die Speicherung auch annehmen mag — das biologische Zentrum der Zelle, das Zentriolum, stets verschont bleibt. Auch bei den epitheloiden Zellen kann man mit der Möglichkeit desselben Vorganges rechnen. Bei diesen Zellen nehmen 1—2 Zentriola die Mitte der Zelle ein, wodurch der Kern in eine exzentrische Lage gelangt, die Tusche-Speicherung lässt auch hier stets den Ort des Zentriolums frei.

Zusammenfassung.

Als Ergebnis unserer Untersuchungen lassen sich die von uns eingangs gestellten Fragen folgendermassen beantworten:

1. Das RE. des Kaninchens antwortet auf die nach vorhergegangener Tusche-Behandlung ausgeführte tuberkulöse Infektion mit einer sehr heftigen allgemeinen Gewebsreaktion, welche an Intensität — insbesondere was das Eindringen von re.-ialen Elementen in die Blutbahn anbelangt — die bei nicht behandelten Tieren beobachtete Reaktion bei weitem übertrifft. Die Qualität und Quantität der bei unseren Versuchen verwendeten Tusche-Behandlung übt auf das re.-iale System eine Reizwirkung aus.

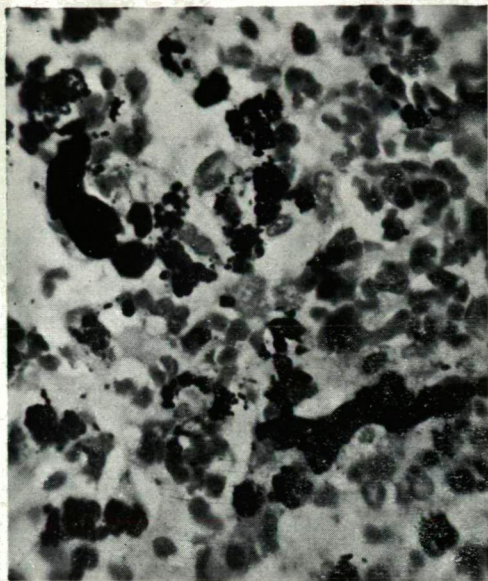
2. Die Elemente des RE. nehmen an der Bildung der für die tuberkulöse Infektion charakteristischen Gewebsherde lebhaft teil, u. zw. sowohl mit den fixen Zellen des Systems als auch mit den in den Kreislauf gelangenden Wanderzellen. Die Beteiligung dieser Zellen an dem Aufbau des Tuberkels wird durch ihre Tusche-Phagozytose nicht gehemmt. Bei dem mit Tusche vorbehandelten hämatogen infizierten Kaninchen werden die elementaren Tuberkel fast ausschliesslich durch mit Tusche beladene Zellen gebildet.

3. Die Zellen des tuberkulösen Gewebes — abgesehen von den lymphoiden Elementen — verhalten sich der im Kreislauf zirkulierenden Tusche gegenüber genau so wie die Uferzellen des RE., man gewinnt sogar entschieden den Eindruck, dass das tuberkulöse Gewebe eine elektive Affinität für die Tusche-Körnchen besitze.

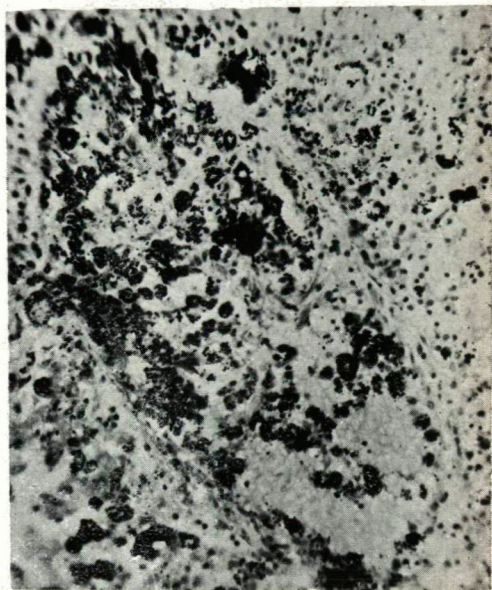
Unsere Ergebnisse sprechen also gegen die allgemeine Auffassung, dass in den mit Blutgefässen schlecht versehenen Tuberkel bloss krystalloide Stoffe (Lösungen) hinein gelangen können. So wie es gelang das Eindringen elektrotroper Stoffe nachzuweisen, gelingt auch der Nachweis, dass auch elektronegative Kolloide in die Zellen des Tuberkels gelangen können. Dieser Vorgang kommt teils mit Hilfe der in den Tuberkel eindringenden Wanderzellen zustande, teils nehmen die Randzellen des Tuberkels die Kolloide aus der Säftezirkulation der umgebenden Gewebe auf.

4. Obwohl das tuberkulöse Gewebe mit Hilfe der Tusche-Behandlung sozusagen elektiv beeinflussbar ist und die protrahierte Tusche-Behandlung bei Verwendung grosser Mengen sowohl das tuberkulöse Gewebe als auch das RE. mit phagozytierten Körnchen anfüllt, wird weder der Verlauf noch das morphologische Bild der experimentellen Kaninchen-Tuberkulose durch diese Behandlung verändert.

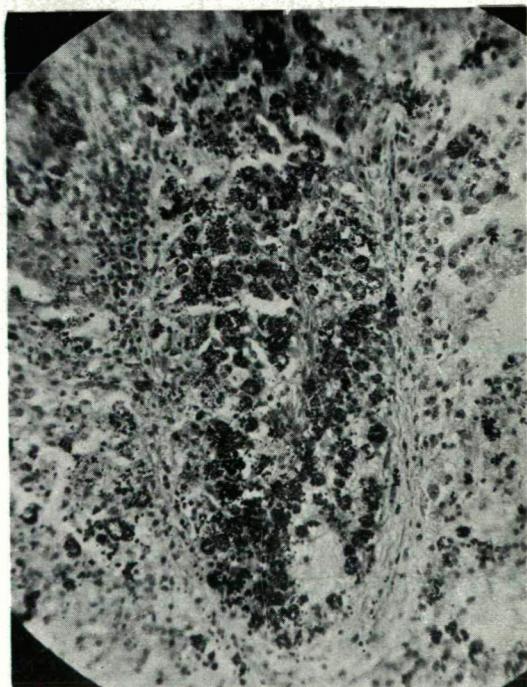
Dr. R. von ENGEL : Die Reaktion des Reticuloendothels bei experimenteller Kaninchen-Tuberkulose.



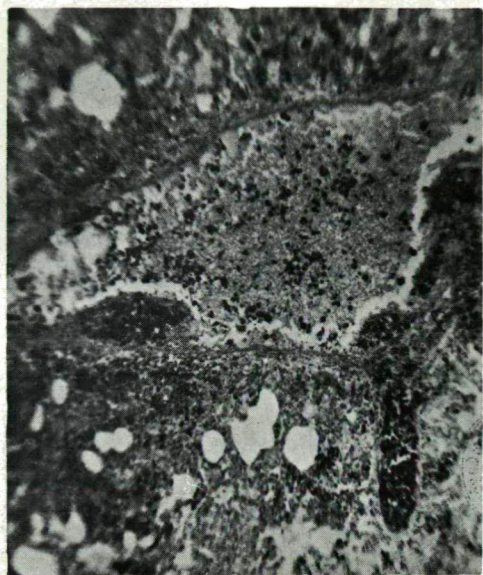
1



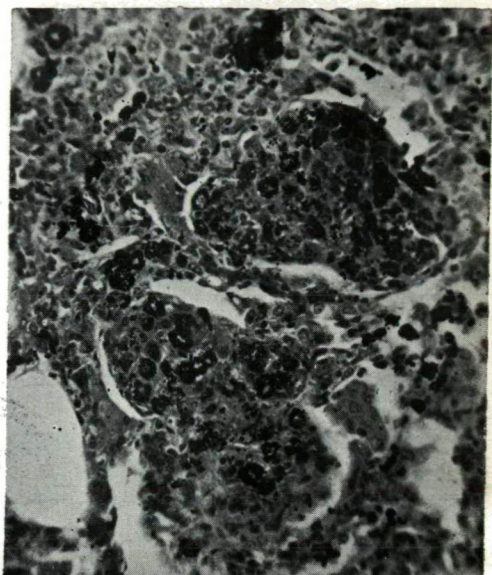
2



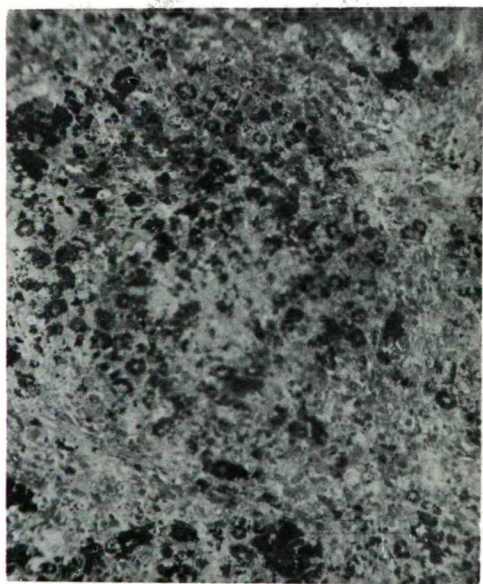
3



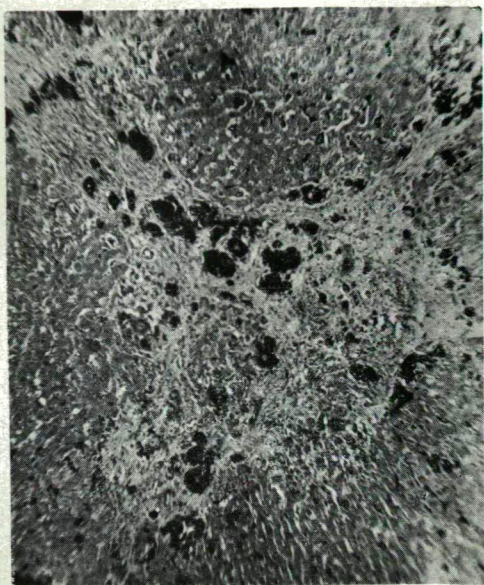
4



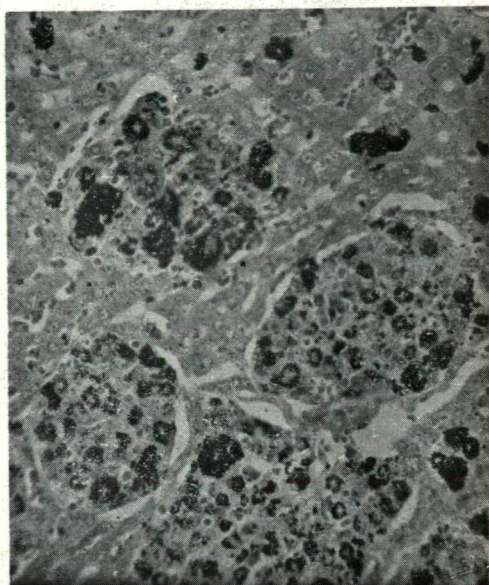
5



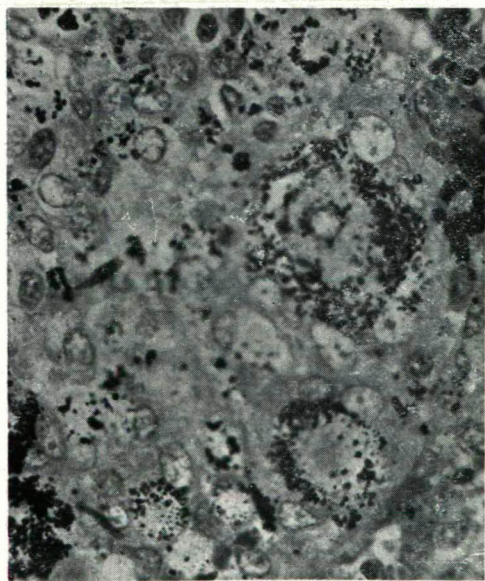
6



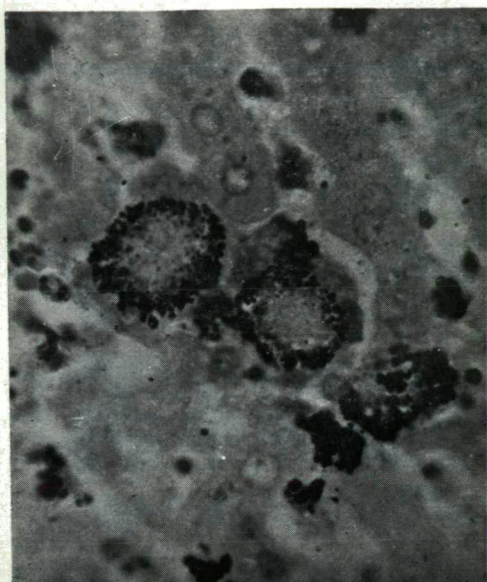
7



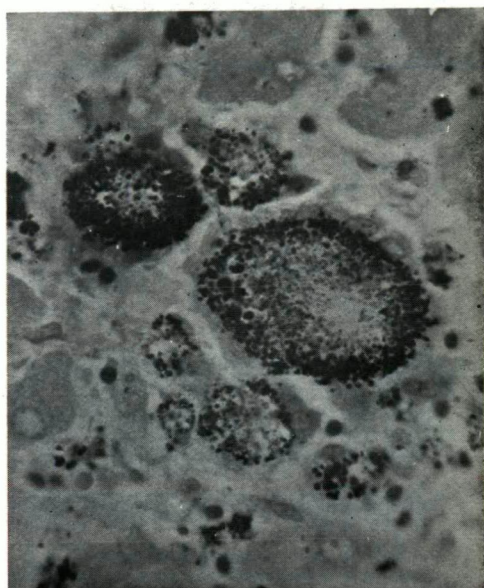
8



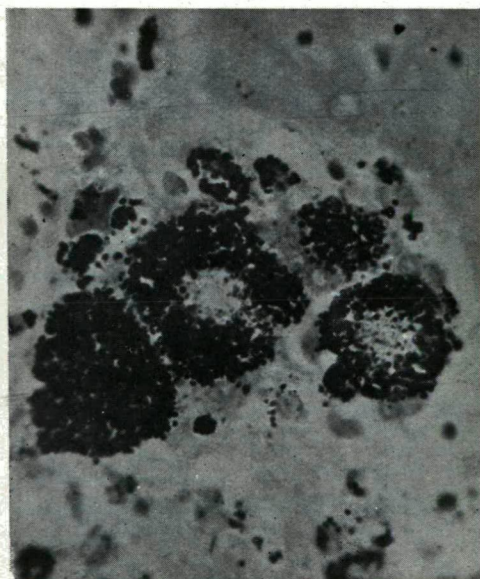
9



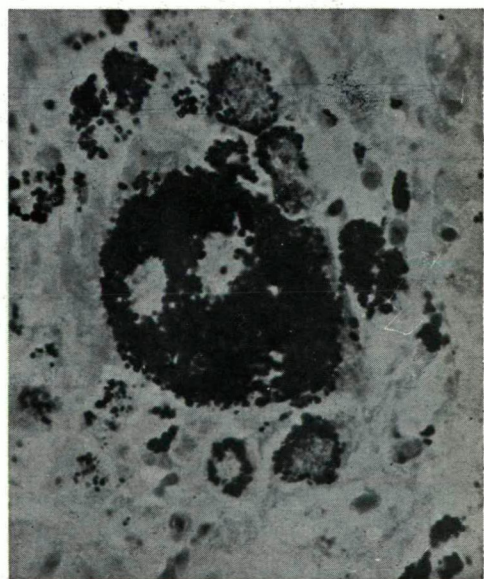
10



11



12



13

Erklärung der Mikrophotogrammen:

1. Serie, 6 Stunden Versuch, Lunge, Tusch-Embolien in den Capillarien, Blutungen in den Alveolen. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular V. Vergrößerung 1 : 1350.
2. I. Serie, 3 Wochen Versuch, Lunge. Monocyten-Thrombus in Organisation in einer Lungen-Vene. Reichert Obj. 5, Okular V. Vergrößerung 1 : 430.
3. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Obturierender Monocyten-Thrombus in einer Vene. Reichert Obj. 5, Okular V. Vergrößerung 1 : 430.
4. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Grössere Vene voll mit Tusch-Monocyten. Monocyten-Thrombus in einem Seitenast. Gefässwand Tuberkel aus Tusch-Zellen. Reichert Obj. 3, Okular V. Vergrößerung 1 : 130.
5. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Lunge. Miliartuberkeln mit Tusch-Speicherung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1 : 980.
6. I. Serie, 4 Wochen Versuch, Milz. Tuberkel mit beginnender Verkäsung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1 : 980.
7. I. Serie, 6 Wochen Versuch, Leber. Kleine Miliartuberkel mit starker Tusch-Speicherung in dem Interstitialgewebe. Reichert Obj. 3, Okular V. Vergrößerung 1 : 130.
8. II. Serie, 4 Wochen Versuch, Leber. Miliartuberkel mit elektiver Tusch-Speicherung. Reichert Hom. Imm. 1/12, Okular IV. Vergrößerung 1 : 980.
- 9.—13. II. Serie, 3, 4 und 6 Wochen Versuch, Leber. Verschiedene Intensität der Tusch-Speicherung in Langhans Riesenzellen.

Literatur.

- Aschoff—Schittenhelm*: Handbuch der Krankheiten, des Blutes. II. 1925.
Aschoff: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1925.
Balogh E.: Orvosképzés 1927. (ung.)
Boerner—Patzelt, Gödel u. Standenath: Das Reticuloendothel. Leipzig 1925.
Buday K.: Purjesz emlékkönyv. Kolozsvár 1905. (ung.)
 „ : Virchows Arch. 1906.
Domagk: Virchows Arch. Bd. 253. 1924.
Engel R.: Orvosképzés 1927. (ung.)
Goldmann: Verhand. d. Path. Ges. 11.
 „ : Verhand. d. Kongr. f. inn. Med. 1913.
Jancsó Miklós és Elfer Aladár: Összehasonlító vizsgálatok a gyakorlatilag fontosabb saválló bacillusokkal. Budapest 1910. (ung.)
 v. *Jancsó jun.*: Acta Universitat Hung. Francisco-Josephina 1928.
 „ : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1928.
 „ : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1929.
Karczag: Magyar Orv. Archivum 1924.
Karczag, Pauntz u. Barok: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. 1924.
Karczag u. Barok: Brauers Beitr. 1925.
Kuczinszki: Virchows Arch. Bd. 234. 1921.
 „ : Virchows Arch. Bd. 239. 1922.

Louros: Klin. Wochschr. 1928.

Louros u. *Scheyer*: Zeitschr. f. d. g. exp. Med. Bd. 52, 55, 56, 57.

" " : Centralbl. f. Bakt.: Orig. 102.

Mallory: Journ. of. exp. Med. 1898.

Oeller: Krankheitsforschung 1925.

Orsós: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1926.

Pagel: Klin. Wochenschr. 1928.

Seemann: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1925.

Siegmund: Klin. Wochenschr. 1922.

" : Münch. med. Wochenschr. 1925.

" : Zeitschr. f. d. g. exp. Med. Bd. 50. 1926.

" : Beiheft z. Med. Klin. 1927.

Trizzino: Riv. d. patol. e. clin. d. tubercul. (ital.) Ref. Kongresszentralblatt f. inn. Med. Bd. 50.

Wedekind: Klin. Wochenschr. 1928.

" : Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1929.

Westhues: Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path. 1922.

Wigand u. *Heitz*: Klin. Wochenschr. 1928.

Aus der mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
Direktor Dr. N. v. JÁNCsó sen. o. ö. Prof.

Zum Nachweis intravenös injizierter Arzneimittel im Liquor.

Von Dr. Klara HORVÁTH.

Die hier mitgeteilten Untersuchungen sollten uns der Klärung der Frage näher bringen, ob intravenös verabreichte Farbstoffe (Methylenblau) bzw. Arzneimittel (Jod, Trypaflavin, Neosalvarsan) qualitativ und quantitativ im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sind und wenn dies der Fall ist, wie lange es von der Injektion an gerechnet dauert, bis der Nachweis gelingt bzw. wie lange die Möglichkeit des Nachweises anhält.

Über den Mechanismus der Bildung des Liquor cer. besitzen wir heute noch keine genauen Kenntnisse. Nach der Ansicht einiger Autoren besteht zwischen dem Nervensystem und der Blutbahn einerseits und dem Liquor andererseits eine gewisse Abwehreinrichtung, die sog. barrière haematoencéphalique, die das Eindringen von in den Kreislauf auf verschiedene Art (intravenös, intramuskulär, subkutan) gelangten Stoffen in das Nervensystem bzw. in den Liquor beeinträchtigt. Dieser Einrichtung wäre nach Untersuchungen an Menschen und Tieren von STERN, NÁDOR—NIKITITS u. a. der Umstand zuzuschreiben, dass der Nachweis der in den Kreislauf gebrachten Farbstoffe oder Medikamente im Liquor nicht immer gelingt. Meist gelang der Nachweis der injizierten Stoffe nur bei akuten Meningitiden.

In der Aetiologie der chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems und dessen Häuten spielt bekanntlich die Lues eine grosse Rolle. Über den Nachweis der bei derartigen Fällen verabreichten Jod-, Quecksilber-, Arsen- bzw. Bismut-Präparate im Gehirn, Rückenmark oder Liquor steht uns heute eine verhältnismässig geringe Literatur zur Verfügung (JÁNCsó jun. u. a.) Die Untersuchungen im Liquor beziehen sich fast ausnahmslos auf antiluetisch

behandelte Kranke; die dabei über den Nachweis des verwendeten Mittels vorliegenden Ergebnisse stehen in krassestem Gegensatz zueinander.

W. HEUCK gelang es bei mit Jod behandelten Luetikern niemals Jod im Liquor nachzuweisen. H. COHEN gelang zwar der Nachweis von Jod im Liquor bei Meningitis, in anderen Fällen (Gesunde, Tabes dors., Sklerosis multipl., Meningismus) jedoch niemals. Über ähnliche Ergebnisse berichtet auch STERN (zit. nach JÁNOSSY), der annimmt, dass Jod aus dem Blute nicht in den Liquor gelange.

LOMHOLT gelang es nach einer Quecksilberbehandlung im Liquor Hg in ganz geringen Mengen nachzuweisen. JÄHNKE u. SCHÄCKER verabreichten wöchentlich zweimal ein Bismutpräparat in gebräuchlichen Dosen und untersuchten nach 5—6 solchen intramuskulären Injektionen, 24 Stunden nach der letzten Injektion das Lumbalpunktat. In 24 von 25 untersuchten Fällen misslang der Nachweis und auch den einen positiven Fall halten die Autoren für einen Versuchsfehler.

Was die diesbezüglichen Untersuchungen nach Salvarsan anlangt, so ist zu sagen, dass die Ergebnisse einander stark widersprechen. SICARD, BLOCH, CAMP, HALL u. a. fanden, dass nach intravenösen Salvarsan-Injektionen im Liquor fast kein oder gar kein Arsen nachzuweisen ist. Über ähnliche Ergebnisse berichtet WEISE: „... In die Gehirnsubstanz geht Salvarsan bekanntlich bei intravenöser Zufuhr nicht über; dagegen konnten VOEGTLIN, SMITH, DYER und THOMPSON nach sehr hohen Dosen von Salvarsan, Neosalvarsan oder Silbersalvarsan diese Substanzen beim Kaninchen im Zentralnervensystem nachweisen. Man kann diesen Befund wohl am besten im Sinne von NEUBURGER als Folge einer funktionellen Schädigung der Kapillarendothelien deuten, die sich bei vielen Tieren nach letalen Dosen in Form von Hämorrhagien kundtut...“ Die Ergebnisse von VOEGTLIN, SMITH, DYER u. THOMPSON wurden durch die Untersuchungen von JANCsó jun. widerlegt, der zeigen konnte, dass die positive Arsen-Reaktion der Gehirnsubstanz nicht beweist, dass tatsächlich Salvarsan in das Zentralnervensystem gelangt ist, da nach seinen Untersuchungsergebnissen nach hohen Salvarsan-Dosen die Gehirnkapillaren der Versuchstiere mit Salvarsan-Embolien gefüllt sind.

WEICHBRODT konnte in 14 Fällen, die mit je 2—3 g Salvarsan behandelt worden waren, in dem eine Stunde nach der letzten

Injektion entnommenen Blute und Liquor ungefähr dieselbe Menge Arsen nachweisen.

C. BRUHNS u. A. DITTRICH untersuchten 25 Luetiker, die in 5-tägigen Zwischenräumen insgesamt je 2—3 g Neosalvarsan intravenös erhalten hatten. 1,5 Stunden nach der letzten Injektion am Ende der Kur war im Liquor mit der Marsh-Reaktion bloss in drei Fällen Arsen nachweisbar, während der Nachweis in den anderen 22 Fällen misslang. Um das Eindringen des Salvarsans in den Liquor und dessen Nachweis 'dasselbst zu sichern verabreichten amerikanische Autoren 6 Stunden vor der Neosalvarsaninjektion eine hypertonische Kochsalzlösung intravenös. CORBUS, O'CONNOR, LINCOLN u. GARDENER fanden auf diese Weise in 93% ihrer Fälle das Arsen im Liquor. BRUHNS u. DITTRICH prüften diese Methode nach, konnten aber in keinem ihrer 25 Fälle Arsen im Liquor nachweisen.

Über das Verhalten anderer Medikamente bzw. Farbstoffe nach intravenösen Injektionen stehen uns nur sehr spärliche Angaben zur Verfügung. SCHÖNFELD behandelte in 3 Fällen mit Argoflavin, in 20 Fällen mit Indigokarmin Luetiker und andere Kranke, konnte aber $1\frac{1}{2}$ — $8\frac{1}{2}$ Stunden nachher die injizierten Stoffe im Liquor nicht nachweisen.

Über Tierversuche berichtet OLIVET. Hunden wurden 3—4 mg Phenolsulfophthalein pro kg Körpergewicht intravenös injiziert und hierauf die Speicherung sowie die Ausscheidung des Farbstoffes untersucht. Bezüglich der Untersuchungsergebnisse im Liquor sagt dieser Autor folgendes: „... Ebenso fand sich im Liquor cerebrospinalis sowie im Gehirn kein Farbstoff, ein Beweis, dass es sich nicht um einfache Diffusionsvorgänge handelt, sondern dass eine gewisse Bereitschaft der Gewebe Farbstoff aufzunehmen vorausgesetzt werden muss, analog den Retentionen anderer harnfähiger Substanzen...“

Der nicht geringe Widerspruch in den hier angeführten Angaben veranlasste uns unsere eingangs erwähnten Versuche auszuführen. Bei den ersten Versuchen wollten wir Farbstoffe, später leicht nachweisbare Arzneistoffe verwenden, um erst dann zu den Versuchen mit Quecksilber- (Novasurol, Salyrgan, Novurit) und Bismut-Präparaten (Sigmüt, Nadisan soluble, Nadisan colloïdale) überzugehen. Es gelang uns jedoch nicht eine einfache chemische Reaktion zu finden, mit deren Hilfe es gelungen wäre, das Queck-

silber aus den oben erwähnten Präparaten qualitativ und quantitativ sicher nachzuweisen. Wir setzen daher unsere Untersuchungen in dieser Richtung fort.

Unsere Versuche stellten wir an Hunden an, die mit Äther narkotisiert wurden. Die Lumbalpunktion wurde zwischen dem 3. u. 4. Lendenwirbel nach vorgehendem Abpräparieren der Haut vorgenommen. Die Farbstofflösung bzw. das Arzneimittel wurde unmittelbar vor der Lumbalpunktion in die Vena jugularis injiziert.

1. Versuche mit Methylenblau.

1. XII. 1928, Hund, ♂, 6,40 kg Körpergew. erhält 7 cm³ einer 1%-igen Methylenblaulösung intravenös, d. i. pro kg Körpergewicht ungefähr 0,01 g.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	ist der Liquor wasserklar, darin Methylenblau:	—
15	" " " "	in Spuren
20	" " " "	" "
30	" " " "	+ ganz schwach grünlich verfärbt
40	" " " "	++ blass-grünlich
50	" " " "	+++ "
60	" " " "	+++ "
70	" " " "	++++ grünlich-blau
80	" " " blutig	" blau
90	" " ist kein Liquor erhältlich.	

Die jeweils entnommene Liquor-Menge betrug je 1 cm³. Die einzelnen Portionen waren, von der letzten abgesehen, stets wasserklar. Im Liquor war das Methylenblau zweifellos nachzuweisen u. zw. erscheinen die ersten Spuren schon 15 Minuten nach der Injektion. Allmählich wird die Beimischung des Farbstoffes immer stärker, bis sie dann mit der 70. Minute ihr Maximum erreicht.

2. Versuche mit jodnatrium.

6. XII. 1928, 12,5 kg. schwere Hündin erhält von einer 2%-igen Jodnatriumlösung 10 cm³ intravenös, d. i. ca. 0,02 g pro kg. Körpergewicht.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	wasserklarer Liquor	enthält Jod:	++	blass-rosafarben
20	"	"	+	rosafarbig schattiert
30	"	"	+	"
45	"	leicht rötlicher "	+	"
60	"	blutiger " " kein Jod		keine Verfärbung.

Die Menge der einzelnen Lumbalpunktions-Portionen beträgt auch hier je 1 cm³. Die Portionen sind — von den beiden letzten abgesehen — stets wasserklar. Zum Nachweis des Jod wurde folgendes Reagens angewendet: 0,5 cm³ Chloroform + 1 cm³ Acid. sulf. dil. pur. + 0,5 cm³ einer 1%-igen Natriumnitrit-Lösung. Die charakteristische rosafarbene Verfärbung war in der ersten Portion am deutlichsten, in der 2. u. 4. bloss in Spuren, in der letzten garnicht zu sehen. Im Liquor war das Jod also schon 10 Minuten nach der Injektion nachzuweisen, seine Menge nahm im Laufe der weiteren Untersuchung allmählich ab, um 60 Minuten nach der Injektion aus dem Liquor zu verschwinden.

3. Versuche mit Neosalvarsan.

11. XII. 1928, 15,80 kg schwerer Hund erhält 0,30 g Neosalvarsan intravenös, das entspricht ungef. 0,02 g pro kg Körpergewicht.

Ergebnis der Lumbalpunktion:

10 Min. p. inj.	wasserklarer Liquor	darin Neosalvarsan	++	gelblich
20	"	"	++	"
30	"	"	++	"
40	"	"	++++	gelblichbraun
50	"	verendet das Tier.		

Auch bei diesem Versuch wurde alle 10 Minuten je 1 cm³ Liquor entnommen. Der Liquor ist während des ganzen Versuches stets wasserklar. Mit den einzelnen Portionen wurde die Salvarsan-Nachweis-Probe nach JANCSÓ jun. ausgeführt: 1,5%-ige Argent. nitr. Lösung + soviel Tropfen Liquoris ammonii caust. bis die Flüssigkeit wieder klar wird, dazu in gleichen Mengen Glycerinum bidestill. puriss. Im positiven Falle entsteht nach Stehenlassen von mindestens einer halben Stunde eine braune Verfärbung. Das Ergebnis wurde nach einer halben bzw. nach 2,5 Stunden abgelesen, wobei sich zeigte, dass das Salvarsan schon 10 Min. p. inj. im Liquor in Spuren vorhanden ist und dass die stärkste Farbreaktion 40 Minuten nach der Injektion auftritt. Kontrollen mit dem Reagens

und dem Liquor eines Tieres, welches kein Salvarsan erhalten hatte, verliefen durchwegs negativ.

4. Versuche mit Trypaflavin.

14. XII. 1928, 16 kg schwere Hündin, erhält 20 cm³ einer 2%-igen Trypaflavinlösung intravenös, d. s. ungef. 0,025 g pro kg Körpergew.

Ergebnis der Lumpalpunktion:

10 Min.	p. inj.	Liquor wasserklar, gelblich-grün,	Trypaflavin	+++	gelb-grünlich
20	"	"	deutlich grünblau	++++	stark grünlich-gelb
25	"	"	blass-	+++	grünlich-gelb
30	"	"	blass grünblau	+++	grünlich-gelblich-gelb
34	"	"	"	++	blass grün
38	"	"	kaum verfärbt	+	schwach
42	"	"	"	+	"
43	"	etwas getrübt, nach Niederschlag ist die darüber befindliche Flüssigkeit nicht verfärbt.			
50	"	"	"		

Menge der einzelnen Portionen ca. 1 cm³ Liquor; schon die erste Portion — 10 Min. p. inj. — zeigt eine gelblich-grüne Verfärbung, diese nimmt in der 20. Minute den stärksten Grad an, um dann allmählich abzunehmen. 45 Minuten nach der Injektion zeigt die Flüssigkeit, nachdem die anfangs etwas blutige Trübung sedimentiert war, keinen Farbstoffgehalt.

Schon aus dieser verhältnismässig geringen Zahl der hier mitgeteilten Versuche geht hervor, dass es uns *in jedem Falle gelang*, die intravenös eingeführten Stoffe *im Liquor nachzuweisen*, u. zw. in verschiedenen grossen Mengen und zu einem verschiedenen Zeitpunkt nach der Injektion. Der letzterwähnte Unterschied ergibt sich aus der verschiedenen Diffusionsfähigkeit der angewendeten Stoffe. Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, dass die Versuche stets unter denselben Bedingungen ausgeführt wurden und dass wir uns der Äthernarkose bedienten, die bekanntlich mit einer Verlangsamung der Blutzirkulation im Gehirn bzw. mit einer Erweiterung der Gehirnkapillaren einhergeht.

Unsere Versuchsergebnisse scheinen jenen von HEUCK, JÄHNKE u. SCHÄCKER, SICARD, BRUHNS u. DITTRICH u. a. an Menschen sowie jenen von OLIVET an Tieren zu widersprechen. Dieser scheinbare Widerspruch findet eine Erklärung in der verschiedenen Methodik. Während *die genannten und auch andere Autoren den Liquor 30'—1^h30'—8 Stunden p. inj. mittels einmaliger Lumbalpunktion untersuchten, begannen wir mit den Untersuchungen schon 10 Minuten nach der Injektion und wiederholten sie in kurzen Zeitabständen mehrmals.*

Zusammenfassung.

Intravenös in den Organismus eingeführte Stoffe — wirkliche und kolloidale Lösungen — sind unter entsprechenden Kautelen, entweder durch die leicht erkenntliche Farbe des Stoffes, oder mittels einfacher Reaktionen *auch bei gesunden Hirnhäuten im Liquor nachweisbar.* Zum Nachweis der Arsenobenzolpräparate erwies sich die Methode von JANCsó jun. als die brauchbarste.

Die intravenös verabreichten Arzneimittel erscheinen beim Hunde sehr bald — schon 10 Minuten — nach der Injektion im Liquor, bei einzelnen Stoffen (z. B. Jodnatrium, Trypaflavin) war sogar die im Liquor nachweisbare Menge 10 und 20 Minuten nach der Injektion am grössten.

Da die Hirnhäute der von uns verwendeten Versuchstiere durchwegs gesund waren, der Nachweis im Liquor aber trotzdem gelang, ist aus unseren Ergebnissen insofern ein *wichtiger praktischer Schluss* zu ziehen, dass man bei den pharmakologischen Überlegungen die „Impermeabilität der Meningen“ wird etwas vorsichtiger beurteilen müssen.

Unsere Ergebnisse weisen auch den Weg für eine weitere Forschungsmöglichkeit auf dem Gebiete der Permeabilität der Meningen für verschiedene Pharmaka usw. unter Zuhilfenahme unseres Verfahrens der Serien- und Frühuntersuchung des Liquors.

Schliesslich ist mit unserer Methode auch die Möglichkeit gegeben, den Zusammenhang gewisser pharmakologischen Wirkungen mit dem Eindringen des betreffenden Arzneimittels in den Liquor zu erforschen.

Schriftquellen:

- Bruhns u. Dittrich*: D. m. W. 1923, No. 33.
H. Cohen: Lancet, 1924, Vol. 206, 127 (zit. nach Heuck).
W. Heuck: in Jadassohn's Handb. d. Haut u. Geschlkh. 1928, Bd. XVIII, 755.
Jancsó jun.: Acta litt. ac scient. reg. univ. Hung. Franc. Jos. Sectio med.
 Tom. II. 1928.
 " : Zeitschr. f. exp. Med. Bd. 61., 63. 1928.
 " : Boll. Ist. sieroter. milan. Bd. 4. 1928.
 " : Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. VI. 444. 1928.
Jánossy: Orv. Hetilap. No. 24. 674. 1927. (ung.)
Jähnke u. Schäcker: Med. Klinik No. 22. 744. 1924.
Lomholt: Jadassohn: Handb. d. Haut- u. Geschlkr. Bd. XVIII. 33. 1928.
Lomholt: " " " " " " " " 279. 1928.
Müller: Zbl. f. Haut- u. Geschlkr. Bd. 7.
Nádor—Nikitits: Korányi emlékkönyv 254. 1925. (ung.)
Olivet: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 108. 5—6 1928.
Schönfeld: Ref. im Zbl. f. Haut- u. Geschlkr. 1921. I.
Schönfeld u. Leopold: Deutsche med. Woch. No. 51. 2152. 1928.
Stühmer: Kolle—Zieler: Handb. der Salvarsantherapie Bd. I. 485, 1924.
Weichbrodt: Deutsche med. Woch. No. 3. 1921.
Weise: Jadassohn: Handb. d. Haut- u. Geschlkr. Bd. XVIII; 566. 1928.
Wiechmann: Münch. med. Woch. No. 8. 346. 1926.
-

Ein einfaches Verfahren zur Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem Sputum.

Von Privatdozent Dr. F. v. Kováts.

Vor nicht zu langer Zeit gehörte die Züchtung der Tuberkelbazillen zu den kompliziertesten Untersuchungsverfahren. Dank des grossen Fortschrittes auf diesem Gebiete bietet heute dieses Verfahren keine besonderen Schwierigkeiten mehr.

Die grosse Bedeutung der Züchtung der Tuberkelbazillen für die Klinik muss nicht erst besonders hervorgehoben werden. Mit Hilfe der Züchtung kann man nicht bloss im Sputum Bazillen auch dann nachweisen, wenn diese im Strichpräparat nicht zu finden sind, sondern es gelingt der Nachweis der Bazillen auch in tuberkulösen Untersuchungsmaterial, wo dieser bisher mit dem Ausstrich allein in den wenigsten Fällen möglich war (Eiter, Exsudat, Harn usw.)

Die Grundlagen der Züchtungsverfahren sind die Vernichtung der mischinfizierenden Bakterien — beim Sputum, auch dessen Lösung — und die Übertragung des gereinigten Materials auf einen für Tuberkelbazillen elektiven Nährboden.

Zur Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem Sputum hat als erster UHLENHUTH sein Antiformin-Verfahren angegeben. Das bekannte Verfahren gestaltet sich sehr einfach: Gleiche Mengen Sputums und einer 5—30%-igen Antiforminlösung werden gut vermengt, nach einer Stunde stehen kann der elektive (Eier-) Nährboden beschickt werden. Nach einer Modifikation soll es nicht notwendig sein, das Antiformin-Sputum zu waschen und zu zentrifugieren, auch soll die Reinkultur auf unspezifischen Nährböden gelingen. Das Antiformin-Verfahren hat den einen grossen Nachteil, dass dabei die Vitalität der Bazillen geschwächt wird.

PETROFF lässt das Sputum mit 4%-iger Natronlauge eine Stunde im Thermostat stehen, nachher wird zentrifugiert, abge-

gossen und der Rückstand mit 10%-iger Salzsäure neutralisiert. Als Nährboden wird ein Krystallviolett-Eiernährboden verwendet. Dieses Verfahren hat den grossen Vorteil, dass die Vitalität der Bazillen garnicht geschädigt wird. Die Kultivierung gelingt auch nach 24 Stunden, was von keinem anderen der hier angeführten Verfahren gesagt werden kann.

Nach LÖWENSTEIN und SUMYOSHI wird das Sputum nicht mit Lauge sondern mit Säure — am besten hat sich Schwefelsäure bewährt — mazeriert bzw. gewaschen, neutralisiert und dann damit ein Eier-Nährboden oder ein peptonfreier Kartoffelnährboden beschickt.

Alle drei hier erwähnten Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Am empfindlichsten ist das Antiformin-Verfahren; wenn die Überimpfung hier nicht genügend rasch erfolgt, kann es leicht vorkommen, dass die Nährböden steril bleiben. Am verlässlichsten scheint noch das Verfahren PETROFF's zu sein, wie dies auch von SZABÓKY bestätigt wurde.

PETRAGNANI lässt das Zentrifugieren fort, hält sich aber sonst an die Vorschriften PETROFF's. Er verwendet einen Malachitgrün-Eier-Kartoffel-Nährboden, dessen Herstellung zwar kompliziert ist, s. E. nach aber nicht umgangen werden kann, da sonst das Malachitgrün seine Farbe verliert

Untersuchungen, die ich mit DIRNER an dem pharmakologischen Institut der Universität in Szeged (Prof. Issekutz) über die Empfindlichkeit der Tuberkelbazillen gegen Farbstoffe vornahm, geben der Ansicht PETRAGNANI's recht. Es zeigte sich, dass die säurefesten Bazillen gegen Krystallviolett ziemlich empfindlich sind, dass sie hingegen Malachitgrün am besten vertragen und dass mit diesem Farbstoff die Entwicklung einer Mischinfektion am ehesten zu verhindern ist.

Zu erwähnen ist noch das neuerdings in Deutschland viel verwendete Verfahren HOHN's. Im Wesentlichen eine Modifikation der LÖWENSTEIN—SUMYOSHI'schen Methode.

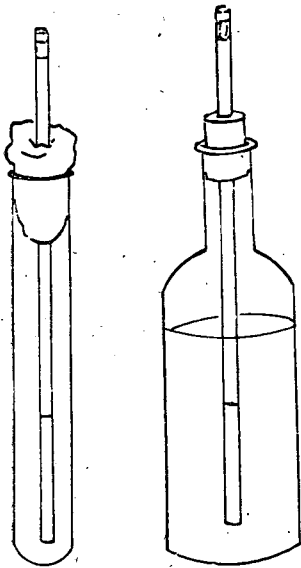
Ein unangenehmer Teil jedes Verfahrens ist die Vorbereitung des Sputums. Schon beim Sammeln wird das Gefäss leicht beschmutzt; die Entnahme des Sputums, das Waschen, Zentrifugieren usw. sind Vorgänge, bei denen teils die Mischinfektion des Sputums, teils die Laboratoriumsinfektion der mit dem Sputum hantierenden Person zustandekommen kann.

Um nun diesen Übelständen soweit als möglich aus dem Wege zu gehen, wende ich ein einfaches Verfahren an, welches ein reines und nicht umständliches Arbeiten ermöglicht:

1. In ein Reagensglas wird ein Glasröhrchen von der Dicke einer Pasteurpipette eingeführt, so zwar dass es bis an den Grund des Reagensglases reicht und dessen oberen Rand um 4 Querfinger überragt. Dieses Röhrchen wird in der Höhe der Reagensglasöffnung mit Watte umgeben, welche gleichzeitig als Stopfen für letzteres dient, ebenso wird auch das freie Ende des Röhrchens mit Watte verstopft. An dem unteren Ende des Röhrchens wird in der Höhe von 4 cm. ein Zeichen eingekratzt. Die ganze Vorrichtung (s. Fig. 1.) wird trocken sterilisiert.

2. Unter sterilen Kautelen wird eine 4%-ige Natronlaugenlösung angefertigt und in einen Glaskolben gebracht, durch dessen Glasstopfen ein Glasröhrchen hindurchgeführt ist, welches an seinen freien Ende mit Watte verschlossen ist. (Fig. 2.) Auf dieselbe Weise

wird auch eine 10%-ige Salzsäurelösung mit einem entspr. dünneren Glasröhrchen vorbereitet. Das untere (im Glaskolben befindliche) Ende des Glasröhrchens, welches in die Laugenlösung reicht, wird auf ähnliche Art wie das Röhrchen im Reagensglas mit einem Zeichen versehen, bloss soll dieses ungefähr um $\frac{1}{3}$ höher angebracht werden. Bis zu diesen Zeichen wird Natronlaugenlösung aufgesogen, in ein reines Reagensglas gebracht und mit der Salzsäurelösung bis zu schwach saurer Reaktion titriert. Die von der Salzsäure gebrauchte Menge wird an dem Röhrchen des Salzsäuregefäßes bezeichnet.



Das Anlegen einer Kultur gestaltet sich nun folgendermassen: In das

sub. 1. beschriebene Reagensglas wird die nötige Menge Natronlauge (bis zum Zeichen des Röhrchens im Laugengefäß) gebracht. Mit dem sub. 1. beschriebenen Glasröhrchen wird aus dem Sputumgefäß bis zum Zeichen Sputum aufgesogen. Nun wird

das Sputum enthaltende Röhrchen in das Reagensglas geführt, wobei darauf zu achten ist, dass die Wände des Reagensglases nicht beschmutzt werden, dann wird durch Saug- und Spritzbewegungen Sputum und Natronlauge gut vermengt. Sowohl das Aufsaugen des Sputums als auch dessen Vermengen mit der Lauge geschieht mit Hilfe eines kleinen Gummiballons oder einer Spritze, die an das freie Ende des Röhrchens angebracht sind. Das Sputum, welches nach Vermengen mit der Natronlauge nösung sehr rasch homogen wird, bleibt nachher noch $\frac{1}{2}$ Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Hierauf wird das Röhrchen mit Hilfe des Wattestopfens aus dem Reagensglas etwas herausgehoben und die zur Neutralisierung notwendige Salzsäure in das Reagensglas gebracht. Anfangs ist es vorteilhaft die nun entstandene Reaktion nochmals nachzuprüfen, da das Sputum diese nicht selten beeinflusst. Nach der Neutralisierung wird das ganze Material nochmals gründlich vermengt und auf folgenden Nährboden verimpft:

Fünf ganze Eier werden vermengt und durch ein Drahtsieb gesiebt. Nachher werden diese mit 150 g Sauton-Bouillon, 7 cm³ Glyzerin und 10—15 cm³ 2%-iger wässeriger Malachitgrünlösung gründlich vermischt. Diese Mischung wird in Reagensgläser verteilt und an drei aufeinander folgenden Tagen bei 85,80 und 75° schräge aufgestellt sterilisiert. Die Sauton-Bouillon besteht aus: Asparagin 4,0, Glyzerin 60,0, Acid. citric. 2,0, Bikal. phosph. 0,5, Magnes. sulf. 0,5, Ammon. ferr. citric 0,05 auf 1000 Wasser. Diese Mischung wird mittels Ammoniak auf eine pH von 7,2 eingestellt.

Dieser — bloss auf den ersten Blick etwas kompliziert erscheinende — Nährboden hat sich zur Züchtung der Tuberkelbazillen bestens bewährt.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen 4—5 Röhrchen mit Untersuchungsmaterial zu beschicken, je ca. 0,5 cm³ per Röhrchen. Die Reagensröhrchen werden mit einer fein durchstochenen Parafinscheibe verschlossen und im Thermostat in schräger Lage aufbewahrt. Sie sollen in der ersten Woche womöglich nicht gewendet werden. Die Kulturen gehen meist am Ende der zweiten Woche auf.

Das hier beschriebene Verfahren hat sich sowohl zur Züchtung der Tuberkelbazillen zu rein diagnostischen Zwecken als auch zum Zwecke wissenschaftlicher Forschung bestens bewährt.

Eine Halsrippe als Ursache einer Einseitigen Raynaud'schen Krankheit.

Von: Dr. K. Kovács. Primarius des std. Krankenhauses in Szeged.

Im Januar d. J. 1929 wird eine Kranke mit folgenden Beschwerden auf die Station des Krankenhauses aufgenommen: Beginn des Leidens vor drei Monaten mit Prickeln und Brennen in den Fingern der rechten Hand. Dieses Gefühl steigert sich alsbald bis zu starken Schmerzen, welche von der Hand in den Unterarm und auch bis zur Schulter ausstrahlen. Die Schmerzen treten in der Form von Anfällen auf, die an Häufigkeit und Intensität stets zunehmen, während das Gefühl des Prickelns und Abgestorben-seins in der rechten Hand ständig vorhanden ist. Auch nach der geringsten Arbeit mit der re. Hand oder wenn die rechte Arm längere Zeit hindurch schlaff herabhängt, insbesondere aber, wenn sie diese in kaltes Wasser taucht, bemerkt die Kranke ein Blasswerden der Finger, welches alsbald einer bläulichen Verfärbung weicht, wobei sehr heftige Schmerzen in der ganzen Extremität auftreten.

Anamnestisch lassen sich weder, was die Familie noch die Person der Kranken anlangt, irgendwelche Angaben über ein früheres Leiden oder eine hereditäre Belastung erheben.

Die Kranke — eine 22 jährige Bäuerin — zeigt etwas graziilen Knochenbau, ist aber wohlgenährt und äusserlich von gesundem Aussehen. Haut-, Lymphknoten- und Schilddrüsenbefund normal. Die Fossae supraclaviculares sind ausgefüllt, zeigen bei Betrachtung nichts abnormes, bei der Untersuchung mittels Palpation ist aber hier, besonders rechts, ca 3,5 cm oberhalb des Schlüsselbeines eine stumpfe, harte, unbewegliche, unempfindliche Resistenz zu tasten. Herz und Lungen o. B., Radialplus li. normal, re. nicht fühlbar. Pulsation der Art. brachialis im Sulc. bicipitalis med.

beiderseits gut fühlbar, re. etwas härter als li. Die Pulsation der Halsgefäße ist beiderseits gleichmässig tastbar, in den Fossae infraclaviculares sind keinerlei Geräusche zu auskultieren. Blutdruck am linken Arm gemessen 95/50, am rechten 110/55. Abdomen o. B. Pupillensowie Sehnenreflexe normal, Harn o. B. WaR negativ, Blutbild normal, Untersuchung des Grundumsatzes ergibt normale Werte. Keine Anhaltspunkte für ein Leiden der endokrinen Drüsen. Temperatur stets normal.

Bei der Betrachtung der oberen Extremitäten fällt vor allem auf, dass rechts die Fingernägel des III., IV. und V. Fingers bläulich-livid verfärbt sind. Die Haut über den letzten Phalangen dieser Finger ist blässer und blutärmer als an der entsprechenden Stelle der anderen Seite, fühlt sich kühler an und zeigt bei wiederholter Untersuchung oft eine livide Verfärbung. Diese Erscheinung steigert sich bei Hängenlassen des rechten Armes, bei geringen Bewegungen mit diesem und besonders bei Eintauchen in kaltes Wasser. Der Tenar ist re. etwas weniger voluminös als li. An dem III. IV. u. V. Finger der rechten Hand findet man eine mässige Hypästhesie für alle Tastempfindungen, sonst ist das Tastgefühl am ganzen Körper normal. Die Druckkraft der rechten Hand ist etwas vermindert, Die Ab-, Adduktion und Opposition des rechten Daumens gegen Widerstand ist geschwächt. Die Bewegungen der rechten Finger sind im allgemeinen etwas zögernd. Sonstige Bewegungserscheinungen der oberen Extremitäten sowie anderenorts normal.

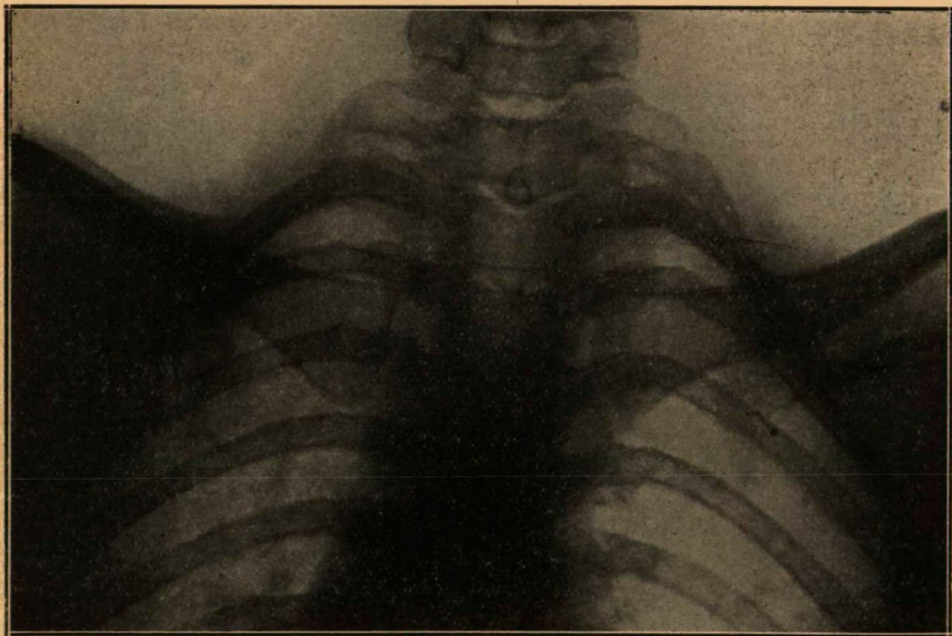
Nach den Angaben der Anamnese und den erhobenen Befunden hatten wir es in diesem Falle offenbar mit einer vasomotorisch-trophischen Erkrankung zu tun. Diese Erkrankungen beruhen bekanntlich auf Störungen der Vasomotilität und der Neurotrophie. Die Motilität der Muskulatur und die Veränderungen auf dem Gebiete der Sensibilität spielen eine untergeordnete Rolle. Bemerkenswert sind die eigentümlichen subjektiven Sensibilitätsstörungen, die Paraesthesien und Schmerzen, vor allem aber die charakteristische Lokalisation der Veränderungen an den Gliederenden des Körpers. CASSIERER u. HIRSCHFELD rechnen zu den vasomotorisch-trophischen Erkrankungen die Raynaud'sche Krankheit, die chronische Akroasphyxie, die Erythromelalgie, die Akroparaesthesien, die multiple neurotische Hautangrän und die Sklerodermie. Die Akroparaesthesie tritt zwar auch in Anfällen auf, doch fehlt hier die

livide Verfärbung der Haut, es kommt bloss zur paroxysmalen Anämie der betroffenen Stellen. Bei der Akroasphyxie verfärben sich zwar die Gliederenden, doch handelt es sich dabei um einen chronischen Zustand ohne Paroxysmen, ausserdem sind bei dieser Krankheit Schwellungen der Weichteile und Sensibilitätsstörungen zu beobachten, während die Schmerzen bloss gering sind oder meist ganz fehlen. Nach allen Anzeichen durften wir bei unserer Kranken die Diagnose auf Raynaud'sche Krankheit stellen, da alle Symptome dieser Krankheit entsprachen: 1. Vasomotorische Symptome: lokale Asphyxie und lokale Synkope. 2. Veränderungen der Sensibilität: Paraesthesien, Schmerzen. 3. Mässige motorische Störungen im Bereiche der befallenen Gebiete. Auffallend war das einseitige Auftreten sämtlicher Erscheinungen; es ist allerdings nicht unbekannt, dass die Symptome der Raynaud'schen Krankheit im Anfangsstadium einseitig auftreten können.

Bekanntlich ist heute weder die Aetiologie noch die Pathologie bzw. die pathologische Anatomie der vasomotorisch-tropischen Krankheitsgruppe vollkommen geklärt. Die Forschungen der letzten Jahre insbesondere die Kapillarmikroskopie zeigten zwar, dass diese Erscheinungen durch Reizzustände der Kapillaren hervorgerufen werden, doch kann man dabei nicht weiter. Als ätiologische Faktoren kommen in Betracht: Hereditäre Disposition, Traumen, Infektionskrankheiten, psychische Momente, physikalische Faktoren (Kälte, Feuchtigkeit), ferner Störungen der endokrinen Drüsensfunktion, ohne aber dass einem dieser Faktoren eine entscheidende Rolle beigemessen werden könnte. Es wird allgemein angenommen, dass die lokale Synkope und Asphyxie durch die Reizung eines Teiles des vasomotorischen Systems entstehe, auch die mit diesen Erscheinungen verbundenen Schmerzen hängen offenbar mit dem vasomotorischen Zentrum zusammen, da sie durch die Reizung vasosensibler Nervenfaser entstehen. Bei der Raynaud'schen Krankheit spielt also höchstwahrscheinlich das autonome Nervensystem, im Besonderen die Vasokonstriktoren die Hauptrolle. Für die Richtigkeit dieser Annahme scheinen die Versuchsergebnisse H. MARCUS' zu sprechen, dem es bei Kaninchen gelang, mittels subkutanen Adrenalininjektionen einen lokalen Angiospasmus an der einen Ohrmuschel zu erzeugen, an derselben Stelle entstand dann nach intravenöser Einverleibung einer Streptokokkenkultur eine Gangrän.

Nach den uns heute zur Verfügung stehenden Angaben der einschlägigen Literatur dürfen wir annehmen, dass bei dem Entstehen der vasomotorisch-trophischen Krankheiten dem autonomen Nervensystem die wichtigste Rolle zukommt, sei es durch angeborene Schwäche oder durch eine erworbene Schädigung dieses Systems.

Da bei unserem Falle keinerlei Anzeichen für eine angeborene oder erworbene Schädigung sprachen, eine Störung der Funktion der endokrinen Drüsen nicht nachzuweisen war und in der Anamnese keinerlei vorhergegangenes Leiden erwähnt wurde, mussten wir — insbesondere in Anbetracht des klinischen Befundes — an die Möglichkeit einer anatomischen Abnormität als Ursache der Erkrankung denken. Die Röntgenuntersuchungen unterstützte diese Annahme in der Form einer 5 cm langen Halsrippe an der rechten Seite. Links war auch eine Halsrippe zu finden, doch war diese kürzer und schmaler als rechts.



CORNING sagt in seinem bekannten Lehrbuch von den Halsrippen, dass diese bei genügender Länge auf Nerven und Blutgefäße einen Einfluss ausüben können, besonders, wenn die Art.

subclavia u. der Plexus brachialis oberhalb der Halsrippe verlaufen oder wenn, wie dies nicht selten vorkommen soll, die Halsrippe mit der ersten Rippe durch ein derberes Band verbunden ist. Auch in unserem Falle war re. eine Verbindung zwischen Halsrippe und erster Rippe zu sehen, welche li. fehlte.

Halsrippe sind bekanntlich keine Seltenheit, (SEVER fand unter 4000 Röntgenaufnahmen 22 Halsrippen), doch verursachen sie selten Beschwerden. Darüber Aber, dass Halsrippen ähnliche Erscheinungen hervorrufen, wie in unserem Falle, fand ich in der ganzen mir zur Verfügung stehenden Literatur bloss zwei Berichte, beide stammen von ungarischen Autoren: BENEDEK, THURZÓ.

Wie es kommt, dass diese anatomische Anomalie lange symptomlos bestehen kann, dann aber plötzlich ohne direkt nachweisbare Ursache zu einer schweren Erkrankung führt, lässt sich nicht leicht erklären. SARGENT nimmt an, dass durch Halsrippen hervorgerufene Symptome entweder plötzlich durch ein Trauma, oder aber allmählich durch eine stete Reibung der Wurzeln von C₇ u. C₈ entstehen. Die Beschwerden sollen bei Frauen, die schwere körperliche Arbeit verrichten, häufiger sein.

In unserem Falle darf man annehmen, dass die Halsrippe ausschliesslich auf die vasomotorischen u. zw. bloss auf die vaso-konstriktorischen und vasosensiblen Fasern einen Reiz ausübte. Die Schmerzen hatten nicht neuralgischen Charakter und auch aus den motorischen und sensiblen Störungen liess sich nicht auf eine tiefgreifende Schädigung des Plexus brachialis schliessen. Da an der Art. brachialis der Puls zu fühlen war, konnte nicht angenommen werden, dass die Halsrippe die Subclavia komprimiere, ein mässiger Druck auf dieses Gefäss musste allerdings vorhanden sein, da der Radialpuls re. nicht zu tasten war. Wir sind der Meinung, dass der grösste Einfluss der anatomischen Veränderung in einer Wirkung auf den Sympathikus anzunehmen ist.

Die Kranke wurde Ende Februar 1929 an der chirurgischen Abteilung obigen Krankenhauses (Prim. Dr. L. v. MÁCHÁNSZKY) operiert. Bei der Operation zeigte sich, dass die Halsrippe knapp oberhalb der Pleurakuppel verläuft und ungef. in der Mitte der ersten Rippe mit dieser gelenkig verbunden ist. Die Arteria subclavia und der Plexus brachialis verlaufen oberhalb der Halsrippe. Diese wird an beiden Enden exartikuliert und entfernt. Fieberfreier glatter Heilungsverlauf p. p. Schon am dritten Tage nach der Operation

ist der Radialpuls re. mässig fühlbar, gleichzeitig beginnt eine auffallende Besserung des Allgemeinbefindens, die an den nächsten Tagen rasche Fortschritte macht. Zuerst schwinden die Schmerzen, bald darauf lassen die Paraesthesien bedeutend nach, eine Woche nach der Operation ist die livide Verfärbung verschwunden und am 10. Tage nach der Operation bietet die rechte Extremität sowohl was ihr äusseres Aussehen als auch was die Bewegungen, Sensibilität, Puls, Blutdruck usw. anlangt, ein vollkommen normales Bild. Am 12. April 1929 verlässt die Frau geheilt die Anstalt.

Nach den Angaben der Literatur ist der Heilerfolg nicht immer so günstig, wie in unserem Falle. Es kommt zwar zu einem Stillstand des Krankheitsprozesses, doch nicht zu vollkommener Restitution. Es wird dann oft nötig auch die periarterielle Sympathectomie nach LERICHE auszuführen.

Der hier mitgeteilte Fall hat nicht bloss wegen seiner ausserordentlichen Seltenheit, seiner diagnostischen und klinischen Eigenheiten und wegen des therapeutischen Erfolges besonderes Interesse, sondern auch deshalb, weil er einen Beweis dafür liefert, dass wir die Raynaud'sche Krankheit nicht für eine selbständige „Krankheitseinheit“, sondern für einen Symptomenkomplex mit variabler Aetiologie zu halten haben, diese Auffassung kommt auch in der Literatur der neueren Zeit immer mehr zum Ausdruck. S. die Mitteilungen von OPPENHEIM, CASSIERER, LEVY u. VALENSI, CHAVANT u. a.

Über die diuretische Wirkung des „Novurit.“

Von Dr. A. v. LAJOS.

Die diuretische Wirkung des Quecksilbers wurde zuerst von JENDRASSIK erkannt und in der Form von Kalomel bei kardialen Ödemen als Diuretikum angewendet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist auch heute noch nicht genügend bekannt. JENDRASSIK war der Ansicht, dass das Quecksilber mit einem Teile der Serumalbuminate eine hygroskopische Verbindung eingehe, wodurch die Endosmose im Blute gesteigert wird. Trotz der oft vorzüglichen Wirkung des Kalomels, konnte sich dieses Mittel dennoch nicht in die allgemeine Praxis einführen, da verhältnismässig zu oft Quecksilbervergiftungserscheinungen beobachtet wurden. Bei organischen Quecksilberverbindungen — so vor allem beim Novasurol, dessen diuretische Wirkung SAXL und HEILIG im J. 1920 bei Verwendung dieses Mittels als Antiluetikum zufällig entdeckten — ist dies im allgemeinen weniger zu befürchten. Das Novasurol (Oxymercuri-o-chlorphenoxylessigsaures Natrium + Diäthyl-Malloyl-Ureum), das ca. 33—34% Hg enthält, hat sich bekanntlich als Diureticum, besonders bei kardialen Ödemen, Leberzirrhose, Polyserositis usw. sehr gut bewährt, doch sind auch bei diesem Mittel Hg-Vergiftungen beobachtet worden. BERNHARD berichtet sogar über einen Todesfall nach Novasurol-Injektion. Als weniger giftiges Diureticum hat sich Salyrgan (eine komplexe Verbindung von Salicyl-Allylamid-Quecksilber und essigsaurem Natrium) mit einem Hg-Gehalt von ungef. 36% erwiesen, welches zuerst von BRUNN 1924 als Diuretikum ohne unangenehme Nebenwirkungen beschrieben wird.

Ein ähnliches Präparat wurde von der pharmaz. Firma „Chinoïn“ in Budapest nach den Angaben ISSEKUTZ' unter dem Namen „Novurit“ in den Handel gebracht.

„Novurit“ ist eine 10%-ige Lösung des Natriumsalzes von Trimethyl-Cyclopentan-Karbolsäure-Allylamin-Methoxyl-Quecksilberazetat-Karbonsäure ($C_{16}H_{26}O_6NHgNa$), also eine im Wesentlichen dem Salyrgan ähnliche kamphersaure Hg-Verbindung von anderer Struktur, die überdies auch noch 5% Theophyllin enthält. 1 cm³ entspr. 0,10 g $C_{16}H_{26}O_6NHgNa$ + 0,05 g Theophyllin. Novurit enthält 38,8% Hg, also mehr als Novasurol bzw. Salyrgan. Es ist in Wasser, Alkohol, dünnen Säuren und Alkalien löslich, zeigt eine schwach alkalische Reaktion (Lakmus), $p_H=7,8$. Bei ungef. 180 C° zerfällt es. Die Lösung enthält keine Hg-Ionen und bleibt durch eine Schwefelwasserstofflösung unbeeinflusst, nach Zugabe von Säuren bildet sich aber sofort ein schwarzer Hg-Sulfid-Niederschlag.

Die Verbindung mit Theophyllin hat sich gut bewährt, da dieses als Diuretikum der Puringruppe die Zirkulation der Gewebsäfte und die Permeabilität der Gewebe steigert, wodurch nicht bloss ein Synergismus sondern auch eine beträchtliche Steigerung der Wirkung zu erwarten ist. Diese Annahme wird auch durch die Tierversuche ISSEKUTZ' unterstützt, die zeigten, dass die Diurese bei Verabreichung des kamphersauren Hg-Präparates ohne Theophyllin bloss um 66,81% gesteigert wird, mit Theophyllin hingegen durchschnittlich um 272,1%.

Der Wirkungsmechanismus der organischen Hg-Verbindungen ist heute noch nicht geklärt, es ist noch nicht bekannt, ob sie renal oder extrarenal wirken. Nach der Ansicht von SAXL, HEILIG, NONNENBRUCH u. a. entsteht durch die Wirkung der Hg-Diuretika eine Hyperchlorurie, es würde danach zu einer primären Salzdiurese kommen. ISSEKUTZ ist der Meinung, dass „... die organischen Hg-Verbindungen einerseits mit Hilfe der frei werdenden Hg-Ionen ein Nierenreizung erzeugen können, dass aber andererseits auch das organisch gebundene Hg eine spezifische diuretische Wirkung ausüben könne...“. L. WINTERNITZ u. a. versuchen neuerdings die diuretische Wirkung der Hg-Diuretika auf kolloid-chemischem Wege zu erklären. Sie nehmen an, dass diese Verbindungen das im Organismus aufgestapelte Wasser durch eine Veränderung der kolloidalen Struktur des Zellprotoplasmas und der Gewebsäfte zur Ausscheidung bringen, wobei die Wasserbindungsfähigkeit der Gewebe vermindert und die Spasmen der Kapillaren gelöst werden.

Bei der Behandlung der kardialen Ödeme ist es äusserst

wichtig, die Entlastung des Herzens und somit das Einsetzen der Diurese sobald als möglich zu erzielen. Es ist daher notwendig sich Diuretika zu bedienen, die bei gleichzeitiger Verabreichung von DIGITALIS o. dgl. ein Schwinden der Ödeme nach sich ziehen. Amerikanische Autoren, L. G. RCWNTREE, N. M. KEITH, CH. W. BARRIER, M. WHELAN, I. C. HORSACK u. a. verordnen deshalb vor der Einleitung der Novasurol- bzw. Salyrgan-Behandlung zwei Tage hindurch je 8,0 g Ammonium chloratum täglich. Mit diesem Verfahren gelang es ihnen binnen wenigen Tagen eine erhebliche Gewichtsabnahme zu erzielen und die Dekompensation in kurzer Zeit zu beheben. Diese Ergebnisse werden durch die Untersuchungen von SAXL u. ERLSBACHER bestätigt.

Die Wirkung der Hg-Diuretika wurde auch an unserer Klinik geprüft. Zur Verwendung gelangte ausser den bisher im Handel erhältlichen Präparaten neuerdings auch „Novurit“. Dieses Präparat wurde von BERGER, FAZEKAS, GALGÓCZY auf Grund eingehender Untersuchungen bei kardialen Ödemen, Leberzirrhose, kachektischem Hydrops, Geschwulst-Assites und Luetischer Nephrose, von ROHRBÖCK u. HENSZELMANN auch bei exsudativer Pleuritis und tuberkulöser Peritonitis empfohlen.

Wir verwendeten in 9 Fällen von Herzdekompensation Novasurol, in 27 Fällen Novurit u. zw. letzteres 17-mal bei dekompensierten Herzfehlern, 3-mal bei Carcinosis peritonei, 2-mal bei Peritonitis tbc., 5-mal bei Exsudatum pleuriticum. Beide Präparate wurden stets intragluteal verabreicht.

Bei unseren Untersuchungen beobachteten wir, ob die intragluteale Verabreichung des Novurit nicht etwa lokale Schmerzen verursacht, wann die Diurese beginnt, welchen Grad sie erreicht, wann sie aufhört bzw. ob sie bestehen bleibt und endlich ob das neue Präparat nicht etwa Hg-Vergiftungserscheinungen (Stomatitis, Durchfall) bereitet. Zum Vergleiche wurden die oben erwähnten 9 mit Novasurol behandelten Fälle herangezogen. Unsere diesbezüglichen Ergebnisse sind aus den folgenden Tafeln ersichtlich.

TAFEL I.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diuretikum	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Wieder- holung des Diu- retikums	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Anmerkung
1	B. B. ♀ 37 J.	Insuff. aortae	300—700	Novasurol 2·0 cm ³ i. glut.	3100	1200	600	Novasurol 2·0 cm ³ i. glut.	2000	600	500	
2	Sz. A. ♀ 50 J.	Stenosis et insuff. valv. bicusp. Cirrhosis cardiaca	600—700	„	2000	600	500	—	—	—	—	
3	B. J. ♂ 39 J.	Insuff. valv. semilun. aortae. Myodeg. cordis. Ödema univ.	400—800	„	1000	—	—	—	—	—	—	Kombiniert mit Diuretin
4	Cs. L. ♀ 43 J.	Insuff. bicusp. c. stenosi ostii ven. sin. in stad. incomp. Myo- deg. cordis. Cirrhosis card.	300—500	„	2500	1400	500	Novasurol 2·0 cm ³ in glut.	3200	600	1000	Kombiniert mit Salyrgan, Eu- phyllin, Diuret.
5	Cs. L. ♀ 41 J.	Myodeg. cordis in stad. incomp.	400	„	1000	400	400	—	—	—	—	
6	L. I. ♂ 43 J.	Insuff. valv. bicusp. Insuff. aortae in stad. incomp.	500—700	„	600	—	—	—	—	—	—	
7	B. M. ♀ 42 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp.	400	„	900	—	—	—	—	—	—	
8	Sz. F. ♀ 31 J.	Insuff. valv. bicusp in stad. incomp. Pneumonia crouposa. Exsud. pleurit. sero-purul. l. d.	300—700	„	900	—	—	—	—	—	—	
9	R. I. ♀ 37 J.	Insuff. valv. bicusp. cum. stenosi. Cirrhosis cardiaca.	500—600	Novasurol 1·0 cm ³ i. glut.	900	900	1400	Novasurol 1·0 cm ³ in glut.	1100	500	800	

TAFEL II.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diuretikum	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Wieder- holung des Diu- retikums	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Anmerkung
1	K. N. J. ♂ 61 J.	Insuff. aortae cum stenosi, in stad. Incomp. Arterioscler. univ.	206—400	Novurit 10 cm ³ i. glut.	5800	900	—	Novurit 10 cm ³ i. glut.	1700	1000	800	Noch 2 Novurit-Inj. mit je 3000 cm ³ Diurese
2	B. J. ♂ 32 J.	Tbc. pulm. Bronchitis capillaris. Insuff. bicusp.	500—1200	"	4950	1100	1000	"	4600	900	700	Noch 1 Novurit-Inj. mit 3650 cm ³ Diurese
3	R. A. ♂ 75 J.	Insuff. bicusp. et sten. aortae in stadio incomp.	300—500	"	3600	800	500	"	3200	1400	800	
4	Cs. A. ♂ 48 J.	Insuff. bicusp. Myodeg. cordis in stad. Incomp. Oedema univ.	?	Novurit 20 cm ³ in glut.	2100	1800	—	—	—	—	—	
5	Dr. K. M. ♂ 42 J.	Myodeg. cordis. Insuff. bicusp. in stad. Incomp.	200—500	"	4400	1200	400	"	1200	400	400	
6	J. J. ♂ 54 J.	Tbc. pulm. Myocarditis chron. in stad. Incomp. Oedema univ.	300—600	"	4000	1300	500	Novurit 20 cm ³ i. glut.	1200	600	300	
7	B. M. ♂ 51 J.	Insuff. aortae cum stenosi, in stad. Incomp. Aneurysma art. anonymae	700—1000	"	3300	1900	1300	—	—	—	—	Die Wirkung stabilisiert sich. Befriedigende Diurese
8	B. M. ♂ 51 J.	"	1300—2500	"	1700	1200	—	—	—	—	—	Die Diurese bleibt bestehen.
9	M. M. ♂ 51 J.	"	?	"	2800	1500	800	—	—	—	—	Nach Diuretin und Digi- taria bleibt die Diurese bestehen
10	S. I. ♂ 60 J.	Myodeg. cordis. in stad. Incomp. Insuff. valv bicusp. relativa	?	"	3800	1800	—	Novurit 20 cm ³ i. glut.	2100	2500	1800	Beständige Wirkung
11	S. I. ♂ 60 J.	"	600—1300	"	3200	1600	1300	—	—	—	—	
12	M. A. ♂ 60 J.	Insuff. aortae cum stenosi in stad. Incomp. Myodeg. cordis	200	"	5200	2500	500	Novurit 20 cm ³ i. glut.	4000	1000	600	Vorher zwei Tage hin- durch NH ₄ Cl per os.
13	M. J. ♀ 44 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. Incomp. c. stenosi ostii ven. sin.	400	"	1500	500	500	"	1800	300	400	Noch 3×20 cm ³ Novurit mit einer Diurese von 1400—900—1100 cm ³

Aus unseren Beobachtungen geht hervor, dass die intramuskuläre (intragluteale) Injektion des „Novurit“ entweder gar keine oder bloss ganz geringe Schmerzen verursacht, im Gegensatz zu Novasurol, das intramuskulär bekanntlich oft recht schmerzhaft ist. Die Diurese begann nach Novasurol in 3—4, nach Novurit in $\frac{1}{2}$ —2 Stunden und hielt nach Novasurol 12—24, nach Novurit 24—36 Stunden an. Bei der Verwendung von Novasurol betrug die Tagesharnmenge durchschnittlich 600—3100 cm³, bei Novurit durchschnittlich 1200—6100 cm.³ Bei beiden Präparaten nimmt die Diurese am zweiten Tage nach der Injektion etwas ab u. zw. ist diese Abnahme bei Novasurol stärker. Am dritten Tage sinkt die Diurese wieder auf die Tagesmenge vor der Injektion. Bei Novurit war jedoch öfters eine protrahierte Wirkung, eine Stabilisierung der verstärkten Diurese zu beobachten, was bei Novasurol fehlte. Bemerkenswert ist folgende Beobachtung, die wir besonders bei schweren Fällen von Myodegeneration machen konnten: Gelang es auch mit Hilfe der angewendeten Mittel nicht die Dekompensation zu beheben, oder aber stellte sich nach vorübergehender Kompensation die Dekompensation wieder ein, dann stellte sich bei Wiederholung (nach ca. 7—14 Tagen) der Hg-Behandlung die Diurese in bedeutend schwächerem Grade oder manchmal garnicht mehr ein. Vergiftungserscheinungen waren nach Novurit in *keinem* Falle zu beobachten, nach Novasurol hingegen von 9 Fällen 7-mal.

Die diuretische Wirkung des Novurit konnte durch Verabreichung von je 8.0 g Ammonium chloratum täglich zwei Tage vor der Injektion hindurch verstärkt werden.

TAFEL III.

No.	Name Alter	Klinische Diagnose	Tagesharn- menge in cm ³ vor der Injektion	Verwendetes Diureticum	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Wieder- holung des Diu- retikums	cm ³ Harn pro Tag am Tage der Injektion	cm ³ Harn am Tage nach der Injektion	cm ³ Harn am zweiten Tage der Injektion	Anmerkung
14	B. V. ♀ 60 J.	Insuff. valv. bicusp. in stad. incomp.	300	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	1300	300	400	—	—	—	—	
15	K. A. ♀ 41 J.	Insuff. aortae in stad. incomp.	500	"	3600	300	400	Novurit 2·0 cm ³ in glut.	2300	500	700	
16	M. J. ♂ 55 J.	Incomp. cordis. Polycythaemia rubra. Hypertonia	700	"	2700	1800	2000	—	—	—	—	Die Diurese bleibt bestehen
17	P. M. ♂ 59 J.	Insuff. et sten. aortae in stadio incomp.	800	"	3800	1300	900	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	2700	1000	900	Nach 2×8·0 gr. NH ₄ Cl+ +2·0 cm ³ Novurit: 6100 cm ³
18	H. J. ♀ 40 J.	Carcinosis peritonei. Cahexia majoris gradus.	400	"	1600	600	300	"	1600	400	—	
19	Sz. I. ♀ 64 J.	Carcinosis peritonei. Ascites. Icterus gravis.	?	"	2100	400	300	"	100	—	—	
20	V. P. ♀ 51 J.	Tumor abdom. (Carcinoma coli?) Ascites majoris gradus.	?	"	2700	500	600	"	2200	700	600	Nach 2×8·0 gr. NH ₄ Cl+ +2·0 cm ³ Novurit: 3200 cm ³
21	M. G. ♀ 70 J.	Cirrhosis Laënnec. Peritonitis tbc.	200	"	1200	900	200	"	400	—	—	
22	S. M. ♂ 21 J.	Polyserositis tuberculosa	500	"	2700	500	400	"	1400	—	—	
23	G. M. ♂ 17 J.	Exsud. pleurit. lat. dextr.	?	"	2500	—	—	"	2700	—	—	Die Dämpfung schwindet sehr rasch
24	F. Sz. ♂ 26 J.	Exsud. pleurit. lat. sin.	?	"	2500	—	—	—	—	—	—	"
25	T. D. ♂ 43 J.	Exsud. pleurit. lat. sin.	1800—2000	"	4100	1300	1700	—	—	—	—	"
26	B. J. ♂ 29 J.	Exsud. pleurit. lat. dextri	?	"	3700	700	1100	—	—	—	—	
27	B. I. ♂ 28 J.	"	1300	"	5200	1100	600	Novurit 2·0 cm ³ i. glut.	4700	1100	600	

Bei entzündlichen Erkrankungen in Körperhöhlen sowie bei Aszites als Begleiterscheinung von Geschwülsten verwendeten wir bloss Novurit, so dass uns hier ein Vergleich mit der Wirkung anderer organischen Hg-Präparate nicht möglich ist. Bei pleuritischem Exsudat (5 Fälle) beobachteten wir die Veränderung des physikalischen Befundes neben dem Grade der Diurese. Auch bei diesen Fällen stellte sich die Diurese wie bei den Herzkranken in $\frac{1}{2}$ —2 Stunden ein. Die täglich entleerte Harnmenge betrug 2500—5200 cm³. In 4 Fällen (23, 24, 25, 26, Tafel II.) setzte die Resorption des Exsudats nach je 2,0 cm³ Novurit sehr rasch ein, auch der physikalische Befund änderte sich dementsprechend, in dem fünften Falle (Tafel II., 27) bestand das Exsudat schon 7 Monate. Der Kranke erhielt schon früher von seinem behandelnden Arzte öfters mit diuretischem Erfolg Novurit, trotzdem erzielten auch wir eine Harnmenge von 5200—4700 cm³ auf 2,0 Novurit. Auch bei tuberkulöser Peritonitis war die Novurit-Wirkung befriedigend, was wesentlich zur Linderung ihrer Beschwerden beitrug, doch standen diese Kranken bloss kurze Zeit in unserer Beobachtung, so dass wir über nähere Angaben nicht verfügen. Die Darreichung von Novurit ermöglicht uns nach der eintretenden Diurese bei, mit Aszites verbundenen Bauchgeschwülsten und Carcinosis peritonei die Palpation des Tumors und die Aufstellung der sicheren Diagnose.

Trotz unseren verhältnismässig geringen Erfahrungen dürfen wir sagen, dass unser pharmakologisches Rüstzeug mit dem „Novurit“ um ein vorzügliches Diuretikum reicher geworden ist. Bei Verwendung dieses Präparates stellt sich bei dekompensierten Herzfehlern, bei entzündlichen Erkrankungen in Körperhöhlen, Carcinosis peritonei, Leberzirrhose eine mächtige Diurese ein, deren Wirkungsgrad jenen der Diurese nach Novasurol ungefähr $2\frac{1}{2}$ -mal übertrifft. Die Diurese läuft nach Novurit in ungef. 24—36 Stunden, nach Novasurol in ungef. 12—24 Stunden ab. Bei Novurit sieht man jedoch öfters eine protrahierte Wirkung, eine Stabilisierung der Diurese, was bei Novasurol in keinem Falle beobachtet werden konnte. Novurit besitzt dem Novasurol gegenüber noch zwei nicht genug hoch zu schätzende Vorteile: d. s. die absolute Schmerzlosigkeit bei intragutealer Verabreichung und seine vollständige Ungiftigkeit.

Literatur.

- Berger E.*: Gyógyászat. 1928. 15. sz.
Bernhard M.: Med. Klin. 1922. No. 4.
Brunn W.: Kl. W. 1924.
Fazekas I.: O. H. 1928. 16. sz.
Galgóczy J.: O. H. 1928. 35. sz.
Henszelmann A.: O. H. 1925. 37. sz.
Horsak J. C.: The Journal of Canadian Med. Association 16. k, 181. o.
Issekutz és Végh: O. H. 1928. 45. sz.
Jendrassik E.: O. H. 1890.
Keith N. M., Mhelan M.: The Journal of Clinical Investigation 1926. okt.
 The Transactions of the Association of American Physicians. 181. o.
Nonnenbruch: D. M. W. 1926. No. 29.
Rohrböck F.: O. H. 1926. 29. sz.
Rowntree L. G., Keith N. M., Barrier Ch. W.: The Journal of the American Medical Association. 1925. okt.
Saxl und Heilig: W. Kl. W. 1920. No. 2.
Saxl und Erlsbacher: W. Kl. W. 1929. No. 2.
Winternitz L.: Kl. W. 1928. No. 29.
-

Aus der Bezirkskrankenkasse (Gesellschaftsversicherungsinstitut) in Szeged,
Ungarn. (Chefarzt Dr. P. SZLÁVIK.)

Einige Angaben über die Beziehung der Witterungsverhältnisse zu dem gehäuften Auftreten innerer Erkrankungen.

Von Dr. St. v. POGÁNY,

chem. klin. Assistent,

Chefarztstellvertreter an der Bezirkskrankenkasse in Szeged.

Die hier mitgeteilten Angaben beziehen sich auf innere Krankheiten des Krankenmaterials der hiesigen Bezirkskrankenkasse während des Zeitabschnittes vom 1. Juli 1927 bis zum 11. Mai 1928. Über weitere Angaben kann ich heute aus technischen Gründen nicht verfügen.

Bei der Schichtung des Krankenmaterials war es mir diesmal darum zu tun, einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit innerer Krankheiten und den Witterungsverhältnissen, den verschiedenen Jahreszeiten bzw. kosmischen Einflüssen zu finden. Dabei wurde der Beruf der Kranken oder andere Gesichtspunkte jetzt nicht berücksichtigt.

Die Angaben betreffen rund 3000 Kranke. Herz- und Gefäßleiden, Nierenkrankheiten sowie Erkrankungen der Gelenke mussten in dieser Zusammenstellung unberücksichtigt bleiben, da bei diesen Krankheiten nicht immer festzustellen ist, ob es sich um chronische oder akute Fälle handelt.

	Bronchitis	Gastroenteritis	Influenza	Ulcus	Cholelithiasis	Asthma bronch.	Anthrax	Haemoptoe	Typhus	Appendicitis	Malaria	Pneumonia crouposa	Apoplexia	Dysenteria	Varicella	Parotitis	Diphtheria	Scarlatina	Morbili
Juli	30	52	18	2	2	1	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Aug.	17	48	13	3	—	—	1	1	1	4	1	1	1	—	—	—	—	—	—
Sept.	21	43	13	4	—	1	—	3	3	2	—	5	—	—	—	—	—	—	—
Okt.	19	24	20	10	3	—	—	3	5	—	1	2	1	1	1	1	—	—	—
Nov.	39	9	30	7	2	1	—	1	2	7	1	—	—	—	1	—	3	1	—
Dez.	69	14	80	6	2	—	—	6	3	2	—	6	—	—	—	—	—	—	—
Jän.	54	19	70	6	4	1	—	3	2	5	1	8	1	—	—	29	—	—	—
Feb.	46	11	45	4	3	3	—	1	1	2	2	4	—	—	—	27	—	—	—
März	47	6	61	4	7	2	—	3	1	2	—	7	—	—	—	28	1	—	5
Apr.	34	11	33	—	4	—	—	2	—	6	—	3	—	—	1	11	1	1	2
Mai	14	5	9	2	2	—	—	—	1	3	—	1	1	—	—	4	—	—	—

Obige Tafel bestätigt vor allem die bekannte Tatsache, dass die sog. „Erkältungskrankheiten“ in den Wintermonaten zunehmen (Bronchitis, Influenza usw.), während jene Infektionskrankheiten, für die die oberen Luftwege wahrscheinlich — im weitesten Sinne — als Eingangspforte in Betracht kommen, — wie z. B. Morbilli, Parotitis usw. — erst 1—2 Monate später gehäuft auftreten. Eine gross angelegte Statistik mit Berücksichtigung auch der oben erwähnten Faktoren wurde — als einem der ersten — von SCHADE angelegt. Er verwendete die amtlichen Berichte des preussischen Kriegsministeriums der Jahre 1900—1912 und die Meldungen von der Westfront aus den Jahren 1914—1917. Die verhältnismässig sehr bescheidene Zahl meiner Angaben zeigt immerhin ein Übereinstimmen mit den Beobachtungen von SCHADE, RUSZNYÁK, HOPMAN, bloss fiel bei meinen Fällen das Auftreten von Diphtherie, Scharlach und Meningitis epidemica nicht wie bisher angenommen mit dem Auftreten von Morbilli und Parotitis zusammen; möglicherweise ist dies bloss ein scheinbarer Unterschied, der seine Erklärung in der geringen Zahl der von mir beobachteten Fälle findet.

Die sogenannten Erkältungskrankheiten zeigen nach obiger Tafel mit der Abnahme der Aussentemperatur eine allmähliche Zunahme und erreichen ihre grösste Zahl in den Monaten Dezember und Januar. Von den akuten Infektionskrankheiten tritt die Parotitis meist im Januar auf und schwindet im Mai, Morbilli treten in den Monaten März und April gehäuft auf.

Das Gesetz des Gleichgewichts des „Splanchnicus periphericus“ von DASTRE—MORAT lässt sich auch aus obiger Tafel ablesen: Der lokale Gewebsschutz hängt von der ungestörten Funktion der Zellelemente und dem ungestörten Ersatz der verbrauchten Energien ab, diese beiden Faktoren wieder sind dem Gleichgewichtszustand des vegetativen Nervensystems unterworfen. Diese Vorgänge stehen in engem Zusammenhang mit der physikalischen und chemischen Wärmeregulation. In den heissen Sommermonaten wird die Körperoberfläche reichlich mit Blut versehen, wodurch die Abwehrkraft und bakterizide Fähigkeit der inneren Organe geschwächt wird. Ein interessantes Beispiel hierfür liefern die Versuche ARNOLD's. A. fütterte Hunde mit Fleisch, welches mit Enteritidis-Toxin vergiftet war. Jene Versuchstiere, die bei hoher Temperatur gehalten wurden, verendeten, während die übrigen bei normaler, oder niedriger Temperatur am Leben blieben. Bei kaltem Wetter wieder

wo die Blutversorgung der Haut und der peripheren Organe abnimmt, wäre vielleicht darin der eine Grund der Zunahme der „Erkältungen“ gegeben. Dem Sinne des DASTRE—MORAT'schen Gesetzes entspricht es auch, dass die akuten Erkrankungen des Magen-Darmtraktes im Monate August die höchste Zahl aufweisen und von hier an wieder abnehmen.

Nach den Beobachtungen von SCHADE, RUSZNYÁK u. a. sollen auch die Schmerzanfälle der Gallensteinkranken sowie die Schmerzperioden der Magen-Duodenal—Geschwürkranken im Frühjahr und Herbst, mit einer Kulmination in den Monaten März (Mai) und November, gehäuft auftreten. Diesbezüglich stimmen meine Beobachtungen mit jenen der hier genannten Autoren nicht vollkommen überein, indem bei Ulcus zwar die Kulmination im Herbst (Okt. Nov.) vorhanden war, die Steigerung im Frühjahr jedoch fehlte, bei der Cholelithiasis war wieder bloss die Zunahme der Fälle im Frühjahr nicht aber die Kulmination im Herbst zu beobachten.

ULCUS.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.
7. Jul.	25.	51.8	○	—	19. Okt.	13.9	51.9	●	.46	15. Dez.	-2.2	51.2	●	6.5*
18. „	22.9	51	○	—	22. „	13.6	54.5	○	Spur.	16. „	-1.2	47.1	○	1.6*
6. Aug.	25.2	50.7	○	—	27. „	11.0	60.1	○	—	13. Jan.	0.1	58.4	○	—
22. „	24.8	52.3	○	—	29. „	13.2	59.7	○	—	20. „	-0.9	60.7	●	0.3
26. „	18.5	50.7	●	6.9	10. Nov.	15.8	37.7	●	46	21. „	0.4	63.3	●	—
15. Sep.	17.3	54.7	○	—	15. „	2.3	58.3	●	—	22. „	-1.0	58.3	●	—
18. „	18.0	49.3	●	—	17. „	1.2	59.6	●	—	8. Feb.	-0.5	66.7	●	—
21. „	19.5	55.4	●	—	20. „	8.1	54.4	●	—	9. „	4.0	64.3	●	—
29. „	15.1	50.2	—	—	22. „	3.9	57.8	●	5.7	28. „	-0.7	65.4	○	—
4. Okt.	11.5	57.9	○	—	29. „	1.3	66.7	○	—	17. März	0.6	68.6	●	—
10. „	9.7	64.4	○	—	1. Dez.	0.9	61.2	●	—	27. „	11.9	48.0	●	0.9
11. „	9.7	60.6	○	—	12. „	-0.4	53.0	●	*2.0	31. „	12.0	47.5	●	—
15. „	11.7	52.8	○	Spur.	13. „	0.3	43.8	●	*8.8	4. Mai	11.3	48.8	●	—
18. „	13.8	51.0	●	14.3	14. „	-1.0	49.3	●	*5.3	11. „	6.7	54.0	●	—

○ = klar

● = bedeckt

* = Schnee.

CHOLELITHIASIS.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.
8. Jul.	26.8	49.8	o	—	21. Jan.	0.5	60.2	o	—	16. März	0.5	65.0	●	0.2
13. "	24.0	49.1	o	—	28. "	1.2	59.4	o	—	22. "	3.2	59.4	●	—
14. Okt.	9.8	54.9	o	—	30. "	0.9	55.1	●	0.2	28. "	11.2	40.5	●	—
20. "	12.6	54.8	o	—	2. Feb.	4.0	40.0	o	—	5. Apr.	12.1	52.3	●	—
22. "	13.6	54.5	o	Spur,	23. "	-4.7	67.9	o	—	10. "	13.1	54.0	o	—
11. Nov.	11.0	44.8	●	14.8	24. "	-2.9	68.2	o	—	19. "	11.7	48.9	●	0.8
22. "	3.9	57.8	●	5.7	3. März	2.0	64.0	●	—	26. "	12.4	51.2	●	—
13. Dez.	0.3	43.8	●	8.8	9. "	5.2	49.8	o	—	8. Mai	17.8	38.3	●	—
16. "	-1.2	47.1	●	1.6	10. "	3.3	51.4	o	—	11. "	6.7	54.0	●	—

Bei den beiden in obiger Tabelle angeführten Krankheitsgruppen richtete sich mein Augenmerk u. a. auch darauf, ob nicht etwa die Witterungsverhältnisse (Temperatur, Luftdruck usw.) einen Einfluss auf das Auftreten der Gallensteinkrämpfe bzw. Ulcusschmerzen ausüben. Ein besonderer Einfluss der Lufttemperatur oder der Niederschlagsverhältnisse konnte nicht nachgewiesen werden, hingegen scheint ein Zusammenhang der Häufigkeit der Schmerzanfälle mit niedrigem Barometerstand vorhanden zu sein. Von den Ulcuskranken litten 73,80% an Schmerzen bei einem Barometerstand von weniger als 760 mm.

ASTHMA BRONCHIALE.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölk.	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölk.	Niederschlag in mm.
21. Jul.	15.7	53.1	o	—	17. Feb.	6.7	51.7	●	7.7
7. Nov.	15.9	48.2	o	—	28. "	-0.7	65.4	o	—
13. Jan.	-2.6	57.2	o	—	5. März	5.8	60.9	o	—
7. Feb.	-3.5	67.2	o	—	8. "	-6.5	48.9	●	6.7

Unter den von mir beobachteten Kranken befanden sich bloss 8 Fälle von Asthma bronchiale; diese Zahl ist allerdings zu gering, um daraus weitergehende Schlüsse zu ziehen. Nach der Kölner Statistik von WIECHMANN treten die Asthma-Anfälle in den Monaten Oktober bis Januar gehäuft auf, auch RUSZNYÁK erwähnt ein Zunehmen der Erkrankungen in den Wintermonaten, verfügt aber ebenfalls nicht über eine genügend grosse Zahl von Asthmatikern. Bei meinen 8 Fällen traten die Anfälle zum grösseren Teile in den Monaten Februar und März auf, eine besondere Wirkung der Lufttemperatur oder des Luftdruckes war nicht nachweisbar.

PNEUMONIA CRONPOSA.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.
16. Aug.	20.4	46.1	●	15.1	1. Jan.	-8.1	67.7	●	—	1. März	-1.4	67.9	○	—
3. Sep.	18.5	57.5	●	0.1	2. "	-12.1	69.8	●	—	3. "	2.0	64.0	○	—
4. "	17.3	58.2	●	—	10. "	0.1	58.4	○	—	5. "	5.8	60.9	○	—
5. "	21.3	57.5	●	—	13. "	-2.6	57.2	○	—	7. "	6.8	53.5	—	3.7
30. "	16.1	52.7	●	18	17. "	1.5	50.1	○	—	13. "	3.3	54.5	—	—
13. Okt.	8.4	59.0	○	—	18. "	0.9	53.3	●	—	27. "	11.9	48.0	●	0.9
29. "	13.2	58.4	○	—	19. "	0.1	58.0	○	0.1	4. Apr.	11.3	51.1	—	—
9. Dez.	1.7	55.7	○	*1.1	29. "	0.9	59.7	○	—	21. "	10.3	51.8	○	—
24. "	0.8	41.7	●	*6.5	4. Feb.	-0.9	62.1	●	—	30. "	18.7	45.7	●	6.8
27. "	2.7	49.6	○	—	8. "	-0.5	66.7	●	—	2. Mai	16.9	46.2	●	—
28. "	-1.0	55.1	●	*21.5	10. "	5.3	57.0	○	—					
30. "	-4.3	58.4	●	1.6	13. "	3.7	47.0	●	0.8					

Das gehäufte Auftreten der kruppösen Pneumonien steht nach SCHADE in keinem Zusammenhang mit anderen Kälteschädigungen. Unter meinen Fällen wurden insgesamt 34 akute genuine Lungenentzündungen gemeldet. Das Maximum der Erkrankungszahl fällt zeitlich mit den Erkältungskrankheiten zusammen: 5. Dez., 8. Jan., 4. Febr., 6. März Erkrankungen. Diese Angaben sollen hier nicht unerwähnt bleiben, obwohl daraus keine weiteren Schlüsse zu ziehen sind. Bei 8 Erkrankungen betrug die Lufttemperatur unter 0, in allen Fällen war sie niedrig. Der Luftdruck war fast stets niedrig, in 26 Fällen unter — meist weit unter — 760 mm, der tiefste Barometerstand betrug 745,7 mm. Von den Witterungsverhältnissen wäre noch zu verzeichnen, dass das Wetter meist Neigung zu Niederschlägen aufwies.

APPENDICITIS.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.
19. Aug.	26.1	49.7	○	—	14. Dez.	-1.0	49.3	●	5.3	23. März	6.6	55.7	○	—
25. "	21.6	48.5	○	—	16. "	-1.2	47.1	●	1.6	1. Apr.	18.6	44.7	●	—
27. "	14.8	52.6	●	1.6	19. Jan.	0.1	58.0	●	0.1	5. "	12.1	52.3	●	—
6. Sep.	21.3	57.5	●	—	20. "	0.9	60.7	●	0.3	10. "	13.1	54.0	○	—
14. "	15.2	57.6	○	—	22. "	-1.0	58.3	●	—	11. "	16.9	48.1	○	—
7. Nov.	15.9	48.2	○	—	27. "	-1.1	64.0	●	—	18. "	6.8	51.7	○	—
14. "	3.0	54.7	●	2.3	31. "	4.8	53.1	●	—	23. "	10.9	54.2	●	—
15. "	2.3	58.3	○	—	1. Feb.	2.9	52.0	—	—	1. Mai	18.5	45.0	—	Spur.
16. "	0.6	58.0	○	—	2. "	4.0	49.0	●	—	10. "	9.6	51.2	○	—
29. "	1.3	66.7	○	—	2. März	-0.8	62.4	○	—	11. "	6.7	54.0	●	—

Die Appendizitis soll nach DUPS in den Frühjahrsmonaten gehäuft auftreten. RUSZNYAK konnte bei seinen 65 Fällen diesen Umstand nicht bestätigt finden. Von meinen 33 Fällen fallen auf die Monate November 5, Januar 5, April 6 Erkrankungen. In den ersten Tagen der Krankheit beträgt die Lufttemperatur $26^{\circ}10' - 1,12^{\circ}C$, der Luftdruck-Wert bewegte sich von 4 Fällen abgesehen stets unterhalb 760 mm. Die Witterung zeigte verschiedenen Charakter, doch überwiegt die Neigung zu Niederschlägen.

Unter meinen Fällen befinden sich vier Fälle von Apoplexia cerebri. Nach BARTEL, WOLFF soll die Sterblichkeitsziffer der arteriosklerotischen Erkrankungen bei tiefem Barometerstand zunehmen. Apoplexien sollen besonders in den Monaten Oktober bis Dezember bei niedrigem Luftdruck häufiger sein. Aus meinen vier Beobachtungen lassen sich keine Schlüsse ziehen, zum Vergleich soll bloss erwähnt werden, dass bei allen Fällen ein tiefer Barometerstand zu verzeichnen war, u. zw. war dieser besonders an den dem Insult vorhergegangenen Tagen (in 3 Fällen) besonders tief gestanden: 753,6 (am Tage vorher 746,1), 761,0 (743,3), 754,0 (738,1) und 757,5 (768,8).

HÄMOPTOE.

Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.	Datum	Lufttemperatur	Barometerstand über 700 mm.	Bewölkung	Niederschlag in mm.
17. Aug.	28.2	50.0	○	—	1. Dez.	0.9	61.2	●	—	10. Jän.	0.1	58.4	●	—
12. Sep.	26.1	51.5	●	5.0	7. "	3.1	57.8	●	—	16. "	0.9	50.7	○	—
13. "	21.9	53.3	○	—	10. "	0.8	57.3	●	Spur*	17. "	1.5	50.1	○	—
4 Okt.	11.5	57.9	○	—	15. "	-2.2	51.2	●	6.5*	20. Feb.	4.6	58.7	●	1.2
16. "	11.7	51.7	●	1.4	17. "	-4.2	50.2	●	1.7*	1. März	-1.4	67.9	○	—
25. "	8.9	59.5	○	—	19. "	-11.3	54.9	●	0.1*	33. "	6.6	55.7	○	—
12. "	6.5	44.5	●	37	20. "	-11.9	58.7	●	Spur.	31. "	12.0	47.5	○	—

Bemerkenswert erscheinen meine Beobachtungen über das Auftreten der Hämoptoe. Von 21 Fällen war die höchste Zahl (7) im Dezember zu verzeichnen. Zwei Fälle ausgenommen trat die Hämoptoe bei niedrigen Barometerstand auf. In 85,18% war die Witterung entweder am selben Tage oder unmittelbar vor- oder nachher reich an Niederschlägen.

Von akuten Infektionskrankheiten will ich jetzt bloss über Parotitis berichten, da das Material über die anderen Krankheiten aus äusseren Gründen einstweilen nicht geschichtet werden konnte. Insgesamt gelangten 102 Fälle von Mumps zur Beobachtung u. zw.

fielen davon auf den Monat Oktober 1, Dezember 2, Januar 29, Februar 27, März 28, April 11, Mai 4. Die Häufigkeitskurve folgt also der Kurve der sog. Erkältungskrankheiten mit einem Unterschied von einem Monat, was auch den Beobachtungen SCHADE's entspricht.

Wie eingangs erwähnt, war es mir einstweilen aus rein technischen Gründen unmöglich, mein Krankenmaterial in einem grösseren Umfange zu schichten. Ich glaube immerhin die genannten Berichte anderer Autoren um einiges bereichert zu haben und setze meine diesbezüglichen Beobachtungen in weiterem Massstabe fort. Ausser den erwähnten Faktoren werden künftig hin auch die sog. „Warmfront“ (Zyklonvorderseite) und die „Kaltfront“ (Zyklonrückseite) zu berücksichtigen sein.

Literatur.

- Grassheim—Lucas*: Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 107.
Hopmann: M. m. W. 1928. No. 48.
Müller—Petersen: M. m. Woch. No. 50. 1928.
Rusznayk: Wien. Arch. f. inn. Med. Bd. 3.
Wichmann—Paal: M. m. Woch. 1926.
Wolff: Orvosi Hetilap. 1928. No. 10.
-

Aus der mediz. Klinik d. kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged, Ungarn.
(Direktor: Dr. N. v. JANCsó, o. ö. Prof.)

Die Rolle der Lunge bei dem Abbau der roten Blutkörperchen.

Von Dr. B. PURJESZ, ao. Prof., Adjunkt d. Klinik.

Über den Vorgang des Zugrundegehens der roten Blutkörperchen (Er.) sind wir uns heute noch nicht ganz im Klaren. Es darf als bestimmt vorausgesetzt werden, dass die Er. kontinuierlich zugrundegehen, „... ob aber der Prozess, welchen wir Hämolyse nennen, dabei eine grössere Rolle spielt, ob diese Hämolyse im Plasma, im Gewebe oder intrazellulär stattfindet, ob der retikuloendotheliale Apparat nur schon geschädigte Körperchen phagozytiert, oder durch einen Kontaktprozess oder die Sekretion hämolytischer Substanzen die Hämolyse im Plasma fördert, das alles sind Fragen, welche weiterer Aufklärung bedürfen ...“ (BRINKMANN 585).

Es ist bekannt, dass die aus der Blutbahn austretenden Er. an der Stelle der Blutung hämolysiert werden. Über die dabei mitwirkenden Faktoren können heute bloss Vermutungen ausgesprochen werden.

Innerhalb der Blutbahn gehen die Er. nicht im kreisenden Blute zugrunde, sondern im Knochenmark, in der Milz, in den Lymphknoten d. h. also an den Stellen wo man als Zeichen des Zugrundegehens Eisenpigment finden kann: in der Milz, der Leber, den Lymphknoten des Abdomens, den Nebennieren, den Lungen mit anderen Worten im retikuloendothelialen Systeme (RE). Es ist anzunehmen, dass die Er. ihre Disposition zum Zugrundegehen nicht in der Milz usw. erlangen, sondern, dass dort eben bloss jene Er. zurückgehalten werden, die sich im kreisenden Blute als weniger widerstandsfähig erwiesen.

Die auf die Er.-Abbaufähigkeit der einzelnen Organe gerichteten Untersuchungen, welche meist mit Leber-, Milz- usw. Extrakten ausgeführt wurden, zeigten in vitro, dass diese Organextrakte fähig sind Er. bzw. Hämoglobin abzubauen. Nach der Versuchs-

ergebnissen von CALVO—CRIADÓ, EBNÖTHER u. a. soll dieser Abbau mit dem Extrakt der Leber am intensivsten vorsich gehen und durch Zusatz von Milzextrakt noch zu steigern sein. Die hämolytische Wirkung tritt nicht bloss Eigenschaft der Gewebe auf, sondern „... die hämolytische Wirkung bestimmter Blut- und Organextrakte beruht meistens auf der Anwesenheit von Seifen oder freien Fettsäuren ...“

Bei der Hämolyse spielen die Seifen höherer Fettsäuren, die Gallensäuren, Saponine usw. eine wichtige Rolle. „... Der Schutz, welchen das Plasma gegen diese schädlichen Substanzen verleiht, ist sehr gross: der allgemeine Mechanismus dieses Schutzes ist die Bindung der Fettsäuren usw. an die Kolloide des Plasmas ...“ Diesbezüglich kommen in erster Linie die Proteine, Cholesterine und Phosphatide in Betracht (RYVOSCH, MEYER, PORT, u. a.).

Die Rolle des Plasmas, der verschiedenen Organe, des RE. ist in dem bisher gesagten kurz zusammengefasst, es erübrigt sich noch im besonderen von der Lunge zu sprechen. In der einschlägigen Literatur finden sich über die Rolle dieses Organs bei der Hämolyse verhältnismässig wenig Angaben. SAXL u. DONATH untersuchten die bakterizide Eigenschaft verschiedener Organextrakte und gelangten zu dem Ergebnis, dass diese in den Extrakten aus dem Knochenmark, der Lunge und der Milz in höchstem Grade nachzuweisen ist. Schon dieses Ergebnis ist ein Hinweis auf die Wichtigkeit der Funktion des Lungengewebes in dieser Beziehung. OELLER, DOMAGK, SEEMANN, GERLACH, GERLACH u. FINKELDEY, GERLACH u. JORES, GERLACH u. HAASE u. a. untersuchten neben anderen Organen auch die biologische Abwehrkraft der Lungen. Von einer intravenös verabreichten Hühner-Er.-Emulsion sind in 30 Minuten in der Lunge die Er. entweder garnicht aufzufinden, oder sie sind in stark gelöstem Zustand in den Zellen phagozytiert zu sehen. In den Lungen, der Milz, der Leber und im Knochenmark findet man aufgelöste fremde Er., Zellschatten oder alleinstehende Kerne. Die wichtigste Rolle scheint immerhin der Leber und der Milz zuzukommen.

Die in der Milz, der Leber, im Knochenmark oder an anderen Stellen vorhandenen fremden Zellen sind in den Zellen des RE., bzw. in den Histiozyten zu finden. In Anbetracht dieses Umstandes darf die Frage aufgeworfen werden, ob das Endothel der Lungenkapilaren bzw. jenes der Lungenalveolen zu dem RE. zu

rechnen ist. MARCHAND ist der Meinung, dass das Endothel der Lungenkapillaren nicht zum RE gehört, Nach der Ansicht OELLER's spielt bei der Abwehr der Infektionen das Endothel der Kapillaren durch das Anhaften der Bakterien eine wichtige Rolle; dieser Vorgang soll sich in der Leber, der Milz und insbesondere in den Lungen abspielen. ASCHOFF u. s. Mitarbeiter, WESTHUES, CHARLTON, BRISCOE, FOOT, DOMAGK, SCHITTENHELM u. ERHARDT, JANCsó jun. u. a. sind im Gegensatz zur Auffassung OELLER's der Ansicht, dass zwar das Alveolar-Epithel eine Aufnahmefähigkeit besitzt, nicht aber das Kapillarendothel.

Wenn man einstweilen von der genaueren Lokalisation — ob Lungenkapillar- oder Alveolarendothel — absehen will, ist immerhin mit der wichtigen Tatsache zu rechnen, dass die Lunge bei der Abwehr der Infektionen und bei der Regelung des Fett- bzw. Lipoidstoffwechsels eine wichtige Rolle spielt.

Die unmittelbare Berührung der Er. mit dem Lungengewebe und die Bedeutung dieser Berührung sind bekannt; der Gasaustausch und mit diesem der Mechanismus der p_H des Blutplasmas stehen mit jener in Verbindung. Die sich rhythmisch wiederholende O_2 -Aufnahme bzw. CO_2 -Abgabe bestimmen den Grad des Eindringens der Anionen, der Flüssigkeiten und haben eine verschieden starke Quellung der Zellen bzw. Er. zur Folge. Dieser eine Umstand allein ist für das weitere Los der Er. von Bedeutung. Wenn man ferner bedenkt, dass der Ductus thoracicus den Chylus zur V. cava sup. bzw. in die Lungen führt und dass dieser dort sozusagen spurlos verschwindet, kann man den Lungen die nicht zu verkennende Rolle bei dem Fett-, Lipoid-Stoffwechsel nicht absprechen. Es ist also anzunehmen, dass ein Stoff — etwa ein Enzym — entsteht, welcher die Fette, Lipide usw. löst und somit auf das Schicksal der Er. einen Einfluss ausübt. Trachtet man nun die beiden genannten Faktoren miteinander in Einklang zu bringen, dann wirft sich die Frage auf, ob nicht etwa der in den Lungen produzierte Stoff (Enzym) im Stande sei, die für Flüssigkeiten, Anionen vielleicht leichter durchgängige Lipoidmembran der Er. zu durchdringen und deren Abbau einzuleiten, ob dann ferner dieser Abbau in der Blutbahn selbst oder in anderen Organen, in der Milz, der Leber oder im Knochenmark beendet werde.

Für die Richtigkeit dieses Gedankenganges scheinen zahlreiche Erfahrungen des alltäglichen Lebens zu sprechen: Die

Veränderung des Sputums, ferner die manchmal vorhandene Gelbsucht bei kruppöser Pneumonie. Ein geringer Grad von Gelbsucht ist bekanntlich auch nicht selten bei dekompensierten Herzfehlern zu finden. Zu erwähnen sind noch die sog. Herzfehlerellen usw., ferner der Ikterus neonatorum, bei dem der Beginn der Blutzirkulation in der Lunge die erhöhte Reaktion des Lungengewebes und gleichzeitig auch eine Schädigung bzw. den Abbau der Er. hervorrufen kann.

Unsere Versuche hatten den Zweck, die Richtigkeit der obigen Überlegung zu unterstützen. Es sollte also auf experimentellem Wege — einstweilen in vitro — nachgewiesen werden, ob der Extrakt aus Lungengewebe (bei genauer Beachtung des oben gesagten — ohne Isolierung des Kapillar-, Alveolar-Endothels und des Bindegewebes) sowie jener aus den übrigen Organen tatsächlich und in welchem Grade an dem Abbau der Er. teilnimmt oder nicht.

Die Untersuchungen wurden anfangs mit fertigen Organextrakten der chem.-pharm. Fabrik Richter (Budapest), später mit frisch hergestellten Extrakten ausgeführt. 1 cm³ der 5%-igen Er.-Emulsion wurde mit den verschiedenen Extraktstoffen [0.5—0.1 cm³] vermengt und mit SIMMEL'scher Kochsalzlösung auf 2 cm³ ergänzt. Das ganze Gemenge wurde 1/2 Stunde lang auf einem Wasserbade von 38 C° gehalten, dann wurde bis zur Setzung des Niederschlages gewartet und der Grad der Lösung auf die bei den serologischen Reaktionen gebräuchliche Weise mit + bis ++++ bezeichnet.

Um möglichst scharfe Unterschiede zu erzielen, verwendeten wir die Saponin-Hämolyse, da zu erwarten war, dass die auf diese Weise in Gang gebrachte Hämolyse durch die Organextrakte gesteigert werden könne. Zu diesem Zwecke wurde das Verhalten der Er. verschiedenen Saponin-Stoffen gegenüber geprüft (Digitonin, Smilacin, Sapotoxin); um einerseits die Ergebnisse anderer Autoren nachzuprüfen, andererseits um den niedrigsten Grad der Hämolyse feststellen zu können.

Von unseren zahlreichen diesbezüglichen Angaben seien hier bloss einige erwähnt:

	Name	Alter	Diagnose	Zahl der Er.	Hgl. %	Senk geschw.	Resist.	Digitonin-Hämo- lyse, min. u. max. Resist.
						der Er.		
1	Cs. M.	19	Vitium cr.	3,800.000	81	7	0.40—0.28	0.0007—0.00009
2	M. I.	57	Pneum cr.	3,700.000	61	70	0.46—0.32	0.0006—0.00009
3	D. M.	56	Asthm. br.	5,380.000	100	7	0.46—0.34	0.0007—0.0002
4	B. I.	38	M. Based.	5,000.000	50	15	0.40—0.30	0.0006—0.0001
5	M. A.	71	Cc. ventr.	4,000.000	80	12	0.36—0.20	0.0007—0.0001
6	V. N.	32	Cholelith.	5,000.000	79	26	0.44—0.32	0.0006—0.0001
7	S. I.	26	Chloros.	3,800.000	36	15	0.42—0.28	0.0004—0.0002
8	Sz. I.	23	Polyarthr.	4,800.000	100	12	0.44—0.34	0.0004—0.0001
9	Sch. I.	50	Leuk. ac.	1,800.000	41	90	0.50—0.36	0.0005—0.00008
10	T. A.	30	Anäm. p	1,600.000	60	18	0.50—0.40	0.0007—0.00003

Die in obiger Tafel aufgezeichneten Ergebnisse sprechen — übereinstimmend mit den Ergebnissen anderer Autoren — dafür, dass die Digitonin-Hämolysen sich unabhängig von Alter, Geschlecht, Charakter der Erkrankung, Hgl-Gehalt, Er.-Zahl, Senkungsgeschwindigkeit und Resistenz der Er. auf ziemlich gleichem Niveau bewegt.

Bei den in obiger Tafel angeführten Fällen wurden ausser der Digitonin-Hämolysen auch alle anderen notwendig erscheinenden Untersuchungen ausgeführt. Jene Fälle, bei denen bloss ein Teil dieser Untersuchungen vorgenommen werden konnte, ferner die Hämolysen-Versuche mit Sapotoxin und Smilacin ergaben ähnliche Werte, so dass deren besondere Aufzählung überflüssig erschien. Die minimale und maximale Resistenz gegen die verschiedenen Saponin-Stoffe zeigte ungef. dieselbe Schwankung bloss mit dem Unterschied, dass Digitonin in stärkerer Verdünnung dieselbe Erscheinung aufweist.

Es folgten nun Versuche, bei denen das mit Smilacin bzw. Digitonin in Gang gebrachte Hämolysen-System mit verschiedenen Organextrakten zur Beurteilung der oben erwähnten Fragen versetzt wurde.

Smilacin	Leber	Milz	Lunge	Leber+Milz
4	4	4	4	4
3	3.66	3.66	3.5	4
1	2.66	2.66	2	2.66
0	2	1.66	2	2.33
0	1.33	1.33	1	2

(Zu diesen Werten gelangten wir, indem die Zahl der den Grad der Hämolyse bezeichnenden Kreuze addiert und die Summe durch die Zahl der Fälle dividiert wurde).

Das Ergebnis zeigt, dass bei den Untersuchungen mit Menschenblut die Hämolyse durch die Zugabe von Leber-, Milz-, oder Lungenextrakt kaum gesteigert wird. Eher kann die Hämolyse durch die gleichzeitige Zugabe von Leber und Milz etwas gesteigert werden.

Digitonin	Leber	Milz	Lunge	Leber + Thyreo.	Milz + Thyreo.	Lunge + Thyreo.	Leber* + Lunge	Milz* + Lunge	Lunge** + Leber	Lunge** + Milz
3	3	3·68	3·68	3·5	3·5	3	3·75	3·75	3	3
3	3·54	3·54	3·54	3·25	3·25	3	3·75	3·75	3	3
2·75	3·36	3·44	3·54	3	3	3	3·5	3·5	3	3
2·5	3·15	3·15	3·15	2·75	2·75	3	3·5	3·5	3	3
2	3·09	3·09	3·09	2·75	2·75	3	3·5	3·5	3	3

* Leber-Milzextrakt 0·5—0·1 cm³
Lungenextr. 0·2 cm³.

** Lungenextr. 0·5—0·1 cm³
Leber-Milzextr. 0·2 cm³.

In den hier angeführten Untersuchungen versuchten wir die mit Digitonin begonnene Hämolyse mit Hilfe verschiedener Organextrakte — teils einzeln, teils kombiniert — zu steigern. Diese Untersuchungen wurden in grösserer Zahl ausgeführt als mit Smilacin, u. zw. mit dem Blute von Kranken mit den verschiedensten Diagnosen, ferner sowohl mit dem fertigen Präparat als auch mit selbst erzeugten Extrakten, dennoch zeigte das Ergebnis fast dieselben Werte, wie bei den früheren Versuchen. In der Wirkung der verschiedenen Organextrakte zeigen sich geringe Unterschiede, die nur mit grösster Vorsicht zu verwerten sind. Von den Organextrakten zeigen eine steigende Wirkung auf die Hämolyse — der Reihe nach in zunehmendem Masse — die Extrakte aus der Lunge, der Milz und der Leber. Die frisch zubereiteten Extrakte weisen den fertigen Präparaten gegenüber eine etwas kräftigere hämolytische Fähigkeit auf.

Unsere einleitenden Versuche zeigen, dass die Saponin-Menschenblut-Hämolyse durch Beimengung von Organextrakten bloss in einem geringen Grade gesteigert werden kann. In der Wirkung der Extrakte ist eine gewisse Gesetzmässigkeit, in dem Grade ihrer Wirkung eine Reihenfolge zu beobachten. Das Blut verschiedener Kranker verhält sich jedoch verschiedenen Extrakten

gegenüber vollkommen gleich, diesbezüglich ist in dem Grade der Hämolyse kein Unterschied nachweisbar.

Unserer mit den Saponinstoffen gemachten Erfahrungen wollten wir nun in Versuchen mit den Extrakten allein bekräftigen. Um den Grad der Wirkung genauer beurteilen zu können, verglichen wir die mit menschlichem Blute erhaltenen Werte auch mit Hammel-, bzw. Kaninchenblut.

Lungenextrakt			Leberextrakt			Milzextrakt		
5% Hammel-	Kaninch.-	Menschenblut	5% Ha.-	Ka.-	M.-Blut	5% Ha.-	Ka.-	M.-Bl.
2.6	1.8	0.4	0.83	0.8	0.13	1.5	1.4	0.33
2	1.8	0.4	0.83	0.8	0.13	1.5	1.4	0.33
1.83	1.6	0.26	0.66	0.8	0.13	1	1.2	0.13
1.33	1.6	0.06	0.66	0.8	0.13	1	1.2	0.13
1.14	1.6	0.06	0.66	0.8	0.13	1	1.2	0.13

Aus dieser Tafel ist zu sehen, dass sowohl was die verschiedene Herkunft des Blutes, als auch was die verschiedenen Organextrakte anlangt, im Grade der Hämolyse ein Unterschied zu bemerken ist: Am stärksten hämolysiert das Hammelblut, dann das Kaninchenblut, am schwächsten das Menschenblut. Auf der anderen Seite ist die Hämolyse am stärksten bei Zugabe von Lungenextrakt, schwächer bei Milz-, am schwächsten bei Leberextrakt. Der verschiedene Grad der Hämolyse in Bezug auf die Herkunft des Blutes könnte mit der verschieden grossen osmotischen Resistenz der Er. zu erklären sein. Die minimale Resistenz der menschlichen Er. zeigt die niedrigsten Werte: 0.42, Kaninchen: 0.54, Hammel: 0.72.

Auf ähnliche Weise wie durch die Mitverwendung der Saponine wurde die durch die Organextrakte erzielte Hämolyse auch dann gesteigert, wenn dem hämolytischen System Komplement + Hammelblut-Hämolysin + Hammel-, Kaninchen- bzw. Menschen-Er. beigemischt wurden. Bei Zugabe von Organextrakten zu diesen Systemen erhielten wir ähnliche Ergebnisse wie bei den vorhergehenden Versuchen:

Lunge + Kompl. + 50/o Hammel-Er.	Otto + Amb.	Lu. + Kompl. + Mensch.-Er.	Otto + Amb.
3·66	3·75	1	1·66
3·66	3·75	1	1·66
3·66	3·75	0·75	1
3·66	3·75	0·75	0·86
3·66	3·75	0·75	0·86
Milz + Kompl. + 50/o Hammel-Er.	Otto + Amb.	Milz + Kompl. + Mensch.-Er.	Otto + Amb.
2·66	3·25	0·75	1
2·66	3·25	0·5	0·75
2·66	3·25	0	0·5
2·66	3·25	0	0·5
2·66	3·25	0	0·5
Leber + Kompl. + 50/o Hammel-Er.	Otto + Amb.	Leber + Kompl. + Mensch.-Er.	Otto + Amb.
2·25	3	0·5	0·5
2·25	2·75	0	0·5
2	2·5	0	0·25
2	2·5	0	0·25
2	2·5	0	0·25

Wie aus obigen Ergebnissen hervorgeht, scheint die Steigerung der Hämolyse nach Zugabe von Lungenextrakt am erfolgreichsten zu sein. Nach kombinierter Beimengung verschiedener Organextrakte ist die schon erreichte Hämolyse noch weiter zu steigern.

Ein Versuch die Untersuchungen mit der Verwendung von Kaninchen-Isolysinen und menschliche Er. lösenden Hämolysinen zu ergänzen misslang, da die Kaninchen während der Behandlung zugrunde gingen.

Die Versuche mit Organextrakten wurden auch unter Verwendung von Blut vorgenommen, durch welches wir O₂ bzw. CO₂ durchströmen liessen. Das Blut zu diesen Untersuchungen stammte von verschiedenen Kranken und ergab bloss einen geringen Unterschied in Bezug auf die Resistenz der Er., welche wir vor und nach der Durchströmung untersucht hatten. Es zeigte sich, dass das durchströmte Blut mit den Organextrakten dieselben Werte ergab, wie in den vorhergehenden Versuchen. Auf Zusatz von Toxinen zu den Organextrakten, war keine Steigerung der hämolytischen Wirkung zu beobachten. (Dick-Toxin.)

Bei der Beurteilung (unter den schon eingangs erwähnten Bedingungen) der Ergebnisse unserer in verschiedener Richtung ausgeführten Versuche, darf man sich für eine ziemlich regelmässige Gesetzmässigkeit aussprechen, ob nun die Organextrakte allein, oder in Verbindung mit einem anderen die Hämolyse fördernden Faktor verwendet wurden. Die hämolytische Fähigkeit der Organextrakte zeigt einen graduellen Unterschied u. zw. geht die Hämolyse am stärksten mit Lungenextrakt, etwas schwächer mit Milz- und am schwächsten mit Leberextrakt vor sich. Durch Kombination der verschiedenen Extrakte lässt sich die Wirkung steigern. Das menschliche Blut zeigte eine grössere Resistenz als das Blut der verwendeten Versuchstiere.

Nach alldem darf die von uns aufgeworfene Frage — mit grösster Umsicht — beantwortet werden: Bei Beachtung aller Gesichtspunkte konnte mit Hilfe der in Vitro-Versuche gezeigt werden, dass die Lungen und die sich an der Oberfläche der Lungen abspielenden Vorgänge auf das Schicksal, im Besonderen auf die Lebensdauer, der Er. einen wichtigen Einfluss ausüben können.

Literatur:

- Alder*: Handb. d. norm. u. path. Phys. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
Aschoff: Die Krankheiten des Blutes u. der Blutbildenden Organe 1925. Bd. II.
Aschoff: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50.
Barcroft: Naturwissenschaften 1926. No. 35.
Barcroft: Erg. d. Physiol. 1926. Bd. 25.
Barcroft: Klin. Woch. 1927. No. 30.
Barkan: Handb. d. norm. u. path. Physiol. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
Beznák: Magyar orv. Arch. 1926. No. 3.
Brinkman: Handb. d. norm. u. path. Physiol. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
Calvo—Criado: Bioch. Zeitschr. Bd. 160. 1925.
Deneke—Josam: Verh. d. d. Ges. f. inn. Med. 1927.
Doerr: Klin. Woch. 1926. No. 12.
Domagk: Verh. d. d. Ges. f. inn. Med. 1926.
Doros: Orv. Hetilap 1926. No. 49.
Ebnóther: Bioch. Zeitschr. Bd. 72. 1916.
Gerlach: Münch. med. Woch. No. 34. 1927.
Gerlach: Krankheitsforsch. Bd. VI. 1928.
Gerlach—Finkeldey: Krankheitsforsch. Bd. IV. 1926.

- Gerlach—Finkeldey*: Krankheitsforsch. Bd. VI. 1928.
Gerlach—Haase: Krankheitsforsch. Bd. VI. 1928.
Gerlach—Jores: Virch. Arch. Bd. 267. 1928.
Grafe: Naturw. 1927.
Groedel—Hubert: Klin. Woch. 1926. No. 5.
Herxheimer: Fortschritte in d. Path. 1927.
Hueck: Klin. Woch. 1926. No. 10.
ifj. Jancsó: Acta lit. ac scient. r. Univ. Hung. F. J. Tom. II., Orv. Hetilap 1928. No. 40.
Jeney: Orv. Hetilap 1925. No. 43. — The Journ. of. exp. med. Vol. 46. 1927. — Magyar orv. Arch. 1926. No. 5.
Jeney—Jobling: The Journ. of exp. med. Vol. 46. 1927.
Kofler—Lázár: Wien. klin. Woch. 1927. No. 1.
Kokas: Magyar orv. Arch. 1926. No. 3. — Pflüg. Arch. Bd. 212. 1926.
Lates: Deutsch. med. Woch. 1926. No. 51.
Lauda: Klin. Woch. 1928. No. 23.
Leites: Bioch. Zeitschr. Bd. 184., 186., 190.
Liljestrand: Handb. d. norm. u. path. Phys. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
Magat—Jochimsen: Klin. Woch. 1927. No. 23.
Mann: Erg. d. Physiol. Bd. 24. 1925,
Michaelis: Handb. d. norm. u. path. Physiol. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
Mond: Klin. Woch. 1927. No. 30.
Mond—Hoffmann: Pflüg. Arch. Bd. 219. 1928.
Morawitz: Handb. d. norm. u. path. Physiol. 1928. Bd. VI. Blut u. Lymphe I. Teil.
St. Mudd—B. H. Mudd: Bioch. Zeitschr. Bd. 186.
Oeller: Krankheitsforsch. Bd. I. 1925.
Paschkis: Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 105.
Petrányi: Bioch. Zeitschr. Bd. 186.
Saxl—Donáth: Klin. Woch. 1927. No. 27.
Seemann: Ziegl. Beitr. Bd. 74. 1925., Bd. 78. 1927.
Seyderhelm—Tamman: Verh. d. d. Ges. f. inn. Med. 1927. — Klin. Woch. 1927. No. 23.
Siegmund: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50.
Silberberg—Orzechowski: Med. Klin. 1928. No. 27.
Simmel: Erg. d. inn. Med. u. Kinderhl. Bd. 27. 1925.
Simon: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 39.
Stern: Klin. Woch. 1926. No. 1.
Tannenberg: Verh. d. d. path. Ges. 1925.
Verzár—Kokas: Pflüg. Arch. Bd. 206. 1924.
Verzár—Árvay—Kokas: Pflüg. Arch. Bd. 206.
Verzár—Zih: Klin. Woch. 1928. No. 22.
Wolff—Eisner: Münch. m. Woch. 1926. No. 32.
Zondek: Die Elektrolyte 1927.

Aus der mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged-Ungarn.
(Direktor Dr. N. v. JANCsó o. ö. Prof.)

Versuche mit der Leberbehandlung der Bartonellenanämie der Ratten.

Von dr. Géza RADVÁNYI.

Die schwere Anämie der Ratten nach Milzexstirpation wurde zusammenfassend zuerst von LAUDA bearbeitet. Er beschrieb ihre Symptome und den Verlauf, den Zusammenhang mit der Splenektomie und — obzwar er den Erreger nicht gefunden hatte — erkannte er und betonte schon damals den Infektionscharakter der Krankheit. Er benannte die Krankheit „die perniziöse Anämie der Ratten“, machte aber gleichzeitig auf die Tatsache aufmerksam, dass zwischen dieser und der Biermerschen Krankheit vielerlei Unterschiede bestehen. Demnach dachte er an die Möglichkeit, dass vielleicht auch die menschliche perniziöse Anämie eine der Bartonellenkrankheit ähnliche Infektionskrankheit sei.

Die Krankheitserreger wurden erst von MARTIN MAYER als kleine (1—2 μ .) stäbchen-, hantel-, oder diplokokkenförmige, sich mit Giemsa-Färbung rot färbende Einschlüsse in den roten Blutkörperchen der entmilzten Ratten entdeckt. Die Erreger, welche viel Ähnlichkeit mit den im Blute der peruvianischen Oroya-Kranken nachweisbaren Bartonellae bacilliformes aufweisen, wurden von MAYER Bartonellae muris ratti benannt. Die Untersuchungen von MAYER, BORCHARDT und KIKUTH wiesen auf die Abwehrkraft der Milz und auf die Empfindlichkeit des Erregers gegen Salvarsanderivate hin; es gelang ihnen sogar dessen Züchtung auf dem NOGUCHI-Nährboden. Mit den gezüchteten Bartonellen gelang es das charakteristische Krankheitsbild hervorzurufen und somit die Erregernatur der Bartonellen zu beweisen.

SCHILLING befasste sich auch mit den Bartonellen. Er fand zwar zwischen diesen und den von ihm entdeckten und benann-

ten Erythrokonten einen morphologischen Unterschied, dachte jedoch an die Möglichkeit, dass aus der Erforschung der Bartonellen auf die menschliche perniziöse Anämie Rückschlüsse zu ziehen seien, da diese fast als ständige latente Infektion mit zeitlichen Exacerbationen aufzufassen ist.

Unsere Versuche hatten einerseits den Zweck, die Annahme zu bekräftigen, dass auch die Biermersche Krankheit eine der Bartonellenkrankheit ähnliche chronische Infektionskrankheit sei, andererseits sollte ein Versuchstier gefunden werden, das dazu dient, den Nachweis der wirksamen Stoffe der Leber zu ermöglichen.

Im ersten Teile unserer Versuche wollten wir uns davon überzeugen, ob nicht etwa auch die bei uns lebenden Ratten mit Bartonellen infiziert sind. Dies war notwendig, da weder wir diesbezüglich über eigene Erfahrungen verfügten, noch in der Literatur hierüber Anhaltspunkte zu finden waren; es ist aber bekannt, dass die Ratten gewisser Gegenden — wie z. B. in Süditalien und einigen Teilen von Japan — frei von Bartonellen sind.

Zur Ausführung unserer ersten Versuche verwendeten wir 7 Ratten. Nach der Milzexstirpation blieb von den 7 Tieren nur eines dauernd gesund, 6 Tiere erkrankten am 3—5.-ten Tage p. o.: die Tiere zeigten Abnahme der Beweglichkeit, verloren die Esslust, das Fell wurde struppig und die sichtbaren Schleimhäute auffallend blass. Die Symptome steigerten sich an den folgenden Tagen, und 3 Tiere starben am 6. bzw. 7.-ten Tage. Ungefähr um diese Zeit erreichte die Krankheit auch bei den am Leben gebliebenen Tieren ihren Höhepunkt; von da an erholten sich die rasch, zeigten wieder Esslust, erschienen munterer, und 14—16 Tage nach der Milzexstirpation ist kaum eine Spur von Krankheit zu bemerken.

Die Zahl der roten Blutkörperchen verändert sich parallel mit dem klinischen Bilde. Sie ist bis zum 3.-ten Tage nach der Milzexstirpation fast unverändert, in einigen Fällen ist sogar eine kleine Steigerung zu beobachten; vom 3.-ten Tage an nimmt sie rasch ab und sinkt in 3—4 Tage sogar auf ein Zehntel des ursprünglichen Wertes. Sobald das Tier diese kritischen Stunden überstanden hat, vermehren sich die roten Blutkörperchen ziemlich rasch und 16—18 Tage nach der Operation ist die ursprüngliche Zahl der roten Blutkörperchen fast vollständig wieder erreicht.

TABELLE.

	Blutkörper- chenzahl vor der Milzenter- nung	n a h d e r E n t f e r n u n g d e r m i l z									
		3 Tage	5 Tage	7 Tage	9 Tage	11 Tage	16 Tage	23 Tage	29 Tage	32 Tage	38 Tage
Kontrolltiere	Blutkörper- chenzahl	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen	Bartonellen
	70	25	15	21	27	54	77	36	23	58	+
	82 Mil.	++	+++	+	—	—	—	+++	Exitus	++	—
	87 "	72	29	18	24	60	78	27	Exitus	—	—
	82 "	72	42	09	Exitus	—	—	—	—	—	—
	71 "	63	20	Exitus	—	—	—	—	—	—	—
	72 "	71	75	09	Exitus	—	—	—	—	—	—
	72 "	56	67	55	71	63	45	64	72	77	—
Mit Leber ge- fütterte Tiere	87 "	87	68	21	14	27	39	78	83	84	—
	79 "	75	10	Exitus	—	—	—	—	—	—	—
	77 "	74	09	Exitus	—	—	—	—	—	—	—
Mit Histamin behandelte Tiere	81 "	83	59	21	19	34	67	69	72	71	77
	79 "	++	+	Exitus	—	—	—	—	—	—	—
	77 "	67	71	81	82	81	83	79	80	78	81
	79 "	65	31	Exitus	—	—	—	—	—	—	—
	82 "	41	33	17	Exitus	—	—	—	—	—	—
	82 "	++	+++	++	Exitus	—	—	—	—	—	—
	76 "	59	22	29	27	34	41	58	63	67	77

An Strichpräparaten fällt in erster Linie die starke Anisozytose und Polychromasie auf, viel geringer ist die Poikilozytose. Mit dem Fortschreiten der Krankheit erscheinen im Blute immer mehr Normoblasten, ebenso viele junge, vital gut färbbare Reticulozyten und zahlreiche basophile Blutkörperchen. Diese Formen sind noch ziemlich lange, sogar auch während der Besserung zu finden.

Mit dem Fortschreiten der Krankheit sind die charakteristisch geformten Bartonellen in den roten Blutkörperchen von Tag zu Tag in immer grösserer Menge zu finden, stellenweise auch 10—15 in einem roten Blutkörperchen zusammengedrängt. Sie befinden sich sowohl in den basophilen, wie auch in den sich normal färbenden Erythrozyten, in letzteren anscheinend sogar in noch grösserer Zahl. Auf der Höhe der Krankheit vermindert sich ihre Zahl ganz plötzlich und während der Rekonvaloszenz sind sie nur ausnahmsweise zu finden.

Für die weissen Blutzellen ist die Neutrophilie und eine starke Monozytose charakteristisch. Die durch die Monozyten im kreisenden Blute bewerkstelligte Erythrophagozytose bietet sehr interessante und mannigfache Bilder.

Die Zahl der Thrombozyten vermehrt sich während der Steigerung der Krankheit sehr beträchtlich.

Das einzige gesund gebliebene Tier war schwanger und gebar 3 Tage nach der Milzexstirpation 3 gesunde Junge. Die Zahl der roten Blutkörperchen dieses Tieres erfuhr während des Stillens auch eine erhebliche Steigerung.

2 Tiere erlitten am 27. bzw. 29.-sten Tage einen Rückfall, während dessen das eine starb. Die Symptome und der Verlauf des Rezidivs unterschieden sich in keiner Hinsicht von der ersten Erkrankung.

Bisher konnten wir also feststellen, dass auch unsere Ratten mit Bartonellen infiziert sind. Sie erkrankten nach der Splenektomie, eine spontane Heilung ist möglich, auch Rezidive kommen vor, deren Verlauf der ersten Erkrankung hinsichtlich der Schwere nicht nachsteht. Ferner fanden wir, dass das Blutbild nicht dem der perniziösen, sondern dem der sekundären Anämie ähnlich ist.

Die weiteren Untersuchungen führten wir an 8 Ratten, auf folgende Weise und mit folgendem Ergebnis aus:

4 Tieren wird nach vorhergegangener 7 tagelang dauernden Fütterung von 10 gr. Lebersubstanz pro Tag die Milz entfernt. Nachher erhalten die Tiere auch weiter eine tägliche Leberdosis von 10 gr. Ein Tier starb am zweiten Tage p. o. die übrigen drei Tiere machten die Krankheit in derselben Zeit bei gleicher Schwere und gleichem Verlauf durch, wie die Kontrolltiere. Am 4.-ten Tage p. o. starben 2 Tiere, nachdem die Zahl der roten Blutkörperchen auf $\frac{1}{8}$ des Ausgangswertes gesunken war. Das am Leben gebliebene Tier erlitt keinen Rückfall.

4 Ratten wurden 7 Tage lang vor der Op. mit einer täglichen Histamindosis von 0.25 mgr. per os behandelt. Dieselbe Menge wird p. O. verabreicht. Zur Einstellung dieser Gruppe erhielten wir Anregung durch die Auffassung PAL's; s. A. nach wäre nämlich die Wirkung der Leber eigentlich als Histamin-Wirkung aufzufassen. 3 Tiere dieser Gruppe wurden von der Krankheit auf ähnliche Weise wie die Kontrolltiere befallen 1 Tier starb sogar am 6.-ten Tage p. O., nachdem die Zahl der roten Blutkörperchen auf $\frac{1}{5}$ des Ausgangswertes gesunken war. 1 Tier blieb gesund.

Wir hatten nicht die Absicht die Eigentümlichkeiten der Bartonellenkrankheit zu untersuchen. Wie oben bemerkt, wollten wir bloss einen eventuellen Zusammenhang zwischen dieser und der BIERMER'schen Krankheit aufdecken. Zu diesem Zweck schien uns die Behandlung mit Lebersubstanz (Extrakt) am zweckmässigsten, nachdem diese Behandlung bei der BIERMER'schen Anämie beinahe als spezifisch bezeichnet werden kann. Hätte sich diese Behandlungsweise auch bei der Bartonellenkrankheit bewährt, dann wäre der Gedanke an einen Zusammenhang zwischen dieser und der BIERMER'schen Krankheit berechtigt erschienen. Wie aber unsere Untersuchungen zeigten, ist die Bartonellenkrankheit mit Leberextrakt bzw. Histamin in keiner Weise beeinflussbar. Die Auffassung also, dass die BIERMER'sche Krankheit — ähnlich der Bartonellenkrankheit — eine durch Mikroorganismen hervorgerufene Infektionskrankheit sei, konnte durch unsere Versuchsergebnisse nicht bekräftigt werden.

Nach Vollendung unserer Versuche erschien ein Referat (in den Fortschr. d. M. No. 2. 1929.) welches besagt, dass der holländische Autor V. VEDDER sich mit den gleichen Untersuchungen befasste und zu den gleichen Ergebnissen gelangte.

Literatur:

Lauda: Virch. Arch. 258. 529. 1925.

„ Wien, klin. Wochschr. 1737. 1928.

Mayer: Klin. Wochschr. 2390. 1928.

Mayer—Borchardt—Kikuth: Klin. Wochschr. 1729. 1928.

Schilling: Klin. Wochschr. 785. 1928.

Vedder: Ref. in Fortschr. d. Med. No. 2. 1929.

Aus der Klinik f. Haut- u. Geschlkkh. d. kgl. ung. Franz Josef Universität
in Szeged—Ungarn (Direktor: Dr. F. v. POÓR, o. ö. Prof.)

Über den Zusammenhang zwischen Ekzem der Haut und den Säureverhältnissen des Magensaftes.

von Dr. K. REJTŐ, Assistent an obiger Klinik.

Die Widerstandskraft der Haut kann oft ohne jede nachweisbare Ursache gegen äussere oder innere alltägliche Reize abnehmen und diese Abnahme der Widerstandskraft gegen normale Reize — oder anders gesagt — diese Überempfindlichkeit ist die Grundlage der Entstehung des Hautekzems. *Diese Überempfindlichkeit kann entweder angeboren sein* und jahrelang in einem latenten Stadium verharren, *oder aber sie ist erworben*, wobei die physiko-chemische Reaktionsfähigkeit der Haut durch äussere oder innere Ursachen verändert wird. Eine histologisch-anatomisch nachweisbare Veränderung in derlei Fällen konnte aber bis heute noch nicht gefunden werden.

Zur Entwicklung des Krankheitsbildes ist ausser der Überempfindlichkeit auch noch eine auslösende Ursache notwendig. Die Zahl solcher auslösenden Momente ist Legion. Bei dem auf endogenem Wege entstehenden Ekzem wird angenommen, dass durch den Blutkreislauf Stoffwechselprodukte der Haut zugeführt werden und dort die Rolle eines ekzematogenen Reizes spielen.

LUITHLEN konnte zeigen, dass die Haut von Tieren, die mit einer Säure vergiftet worden waren, sehr stark zu entzündlichen Erkrankungen neigt und gegen chemische Reize stark empfindlich wird. Dieselbe Veränderung konnte er auch durch saure Speisen erreichen. Er schliesst daraus, dass chemische Einstellung der Haut den Schwankungen des Gesamtstoffwechsels stark unterworfen ist. Klinische Erfahrungen bestätigen dieses Versuchsergebnis.

Bekanntlich findet man nicht selten ekzematöse Hauterkrankungen bei jungen Mädchen, die an Dysmenorrhoe leiden. In diesen Fällen stellen sich die Hautveränderungen meist prämen-

struell ein, schwinden mit dem Ablauf der Menstruation, um dann vor der nächsten — sehr oft an der selben Stelle — wieder zu erscheinen. Derartige Erkrankungen sind meist mit Hilfe von Ovariumpräparaten oder auch durch andere auf die Funktion der Ovarien gerichtete Behandlungsverfahren (Röntgenbestrahlung usw.) auch ohne lokale Behandlung vollkommen heilbar. Desgleichen sind die hartnäckigen, keiner lokalen Behandlung zugängigen Ekzeme der Diabetiker bekannt, die bloss der erfolgreichen speziellen antidiabetischen Therapie weichen. PORGES beschrieb Fälle, bei denen ekzematöse Hautveränderungen *neben schwereren Darmstörungen* (Obstipation usw.) aufgetreten waren, die erst nach gelungener Regelung der Darmtätigkeit schwanden. S. E. gelangten infolge der Stagnation des Darminhaltes und des nicht selten gleichzeitig vorhandenen Darmkatarrhs Stoffe aus dem Darne zur Resorption, die auf die Haut einen ekzematogenen Reiz ausüben. P. fand bei einem grossen Teile seiner Kranken gesteigerte Indikanurie.

Hautekzeme wurden als Begleiterscheinung noch bei zahlreichen Krankheiten beschrieben, am auffallendsten erscheint jedoch der Zusammenhang zwischen Ekzem und den Säureverhältnissen des Magensaftes. POÓR IMRE *machte schon im J. 1870* an der Hand von 632 Fällen auf die Häufigkeit des Ekzems bei gastrointestinalen Störungen aufmerksam. Von seinen Kranken konnten bloss bei 9 keine Magen-Darmstörungen nachgewiesen werden. Zahlreiche Autoren befassten sich mit diesem Thema: EHRMANN, SPIETHOFF, KREIBRICH, PORGES, URBACH u. a. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Ekzem einerseits und den sekretorischen und motorischen Verhältnissen des Magen-Darmtraktes sowie den endokrinen Veränderungen andererseits. EHRMANN u. s. Mitarbeiter sprechen sich entschieden für das Bestehen eines derartigen Zusammenhanges aus. BLOCH teilt nicht die Ansicht dieser Autoren, da er aus ihren Ergebnissen ihre Behauptungen nicht erwiesen sieht. BLOCH schliesst zwar die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen Ekzem und endokrinen Störungen nicht aus, hält aber den Umstand, dass bei Ekzem auch die Schädigung eines inneren Organes nachweisbar ist, eher für eine zufällige Koinzidenz, denn — um seine Worte zu gebrauchen — „ . . . es gibt keine Stoffwechselstörung, die als irgendwie charakteristisch oder pathognomonisch für das Ekzem

nachgewiesen wäre, und der Versuch eines solchen Nachweises ist überhaupt ein aussichtsloses Unternehmen . . .“ Da die Behauptungen der genannten und auch anderer Autoren das Ergebnis exakter Untersuchungen darstellen und da diese vor allem auch therapeutisch unterstützt sind, glaube ich dennoch, dass es sich bei den erwähnten Zusammenhängen nicht stets um blosse Zufälle handelt. Es schien mir daher berechtigt, dieser Frage insbesondere bezüglich der Magensaftverhältnisse weiter nachzugehen.

SPIETHOFF fand bei ekzematösen Erwachsenen in 62% Störungen von Seiten des Magens und Darmes, u. zw. in 55% Hypazidität, in 7% Hyperazidität. Untersuchungen, die in gleicher Richtung nach dem Kriege fortgesetzt wurden, änderte sich dieses Verhältnis indem in 29% der Ekzempfälle Hypazidität und in 24% Hyperazidität gefunden wurde. Sp. erklärt dies mit den schlechten Ernährungsverhältnissen während des Krieges. WALLER berichtet (s. Z. an der Krankenhäusabtlg. Prof. POÖR F.) über 27 Fälle von Hautekzem von denen 22-mal eine Hyperazidität nachzuweisen war. Diese hohe Ziffer könnte — der Zeit der Untersuchungen entsprechend — auf dieselben auslösenden Ursachen zurückzuführen sein, wie bei SPIETHOFF, später ändert sich dieses Verhältnis nämlich wieder zu Gunsten der Hypazidität. EHRMANN berichtet über 63 Fälle von Neurodermitis von denen bei 40 An-, bzw. Hypazidität und bloss in einem Falle Hyperazidität bestand. Diese Ergebnisse unterstützen die schon seit langer Zeit allgemein verbreitete Ansicht, dass zwischen der Neurodermitis und den Störungen des Magen-Darmtraktes ein Zusammenhang bestehe. Zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangte URBACH: 32 Fälle von Neurodermitis, hievon 10 Anazide, 18 Hypazide, 4 Normazide; Hyperazidität war in keinem Falle zu finden. Ausser der Untersuchung der Säureverhältnisse wurde auch bei jedem Kranken eine genaue Röntgen-Untersuchung des Magens und Darmes vorgenommen.

Aus dem Krankenmaterial unserer Klinik wählte ich für meine Untersuchungen Kranke, bei denen die Krankheit — abgesehen ob es sich um ein akutes oder ein chronisches Ekzem handelte — grössere Ausbreitung zeigte und schon mehrmals rezidiert war. Insgesamt beobachtete ich 71 Kranke, Männer und Frauen. Bei der Aufnahme der Anamnese richtete ich mein Augenmerk besonders auf Beschwerden von Seiten des Magens

und Darmes, trotzdem gelang es mir bloss in 24 Fällen Magenbeschwerden nachzuweisen. Fünfmal sprachen diese für Hyper-, zweimal für Hypazidität, in acht Fällen handelte es sich um chronische Obstipation, bei den übrigen Kranken waren die Angaben unverlässlich. In jedem Falle wurden die Magensaftverhältnisse mittels Probefrühstück und ausserdem die Röntgendurchleuchtung ausgeführt. Bei 11 Kranken fanden wir vollständige Anazidität, bei 23 Hypazidität, bei 19 Hyperazidität bei den übrigen normale Säurewerte. Bei der Durchleutung wurde ein *Ulcus ventriculi* und in 5 Fällen stärkere *Ptois* festgestellt.

Alle Kranken wurden ausser der üblichen lokalen auch der entsprechenden inneren Behandlung unterzogen: Strenge Einhaltung der Hyperaziditäts- bzw. Hypaziditäts-Diätvorschriften, entsprechende medikamentöse Behandlung nach den allgemein üblichen Verfahren der Klinik, Regelung des Stuhlganges usw. Es zeigte sich, dass die Heilung der Ekzeme durch die kombinierte äussere und innere Behandlung — in dem grössten Teile unserer Fälle — bedeutend raschere Fortschritte machte, als wir es sonst bei bloss lokaler Therapie zu sehen gewohnt waren. Es scheint daher, dass mit einem gewissen Zusammenhang zwischen den Hautekzemen und den Störungen des Magen-Darmtraktes immerhin gerechnet werden muss. Damit ist nicht gesagt, dass diese Störungen die direkte auslösende Ursache der Erkrankung der Haut seien, es ist hingegen anzunehmen, dass gewisse schädigende Stoffe in den Kreislauf gelangen und einen ekzematogenen Reiz auf die Haut ausüben. Für die Richtigkeit dieses Gedankenganges spricht auch das Vorkommen von Ekzem bei endokrinen Störungen und bei Stoffwechselkrankheit, auf die schon eingangs (*Ovarium*, *Diabetes*) hingewiesen wurde.

Es gibt auch Fälle, bei denen trotz erfolgreicher Behandlung der Magenveränderung das Ekzem dennoch keine Heilungstendenz zeigt. In derlei Fällen scheint die Magenveränderung und das Ekzem voneinander unabhängig bloss ein Symptom irgend einer anderen organischen Erkrankung darzustellen. Man könnte auch mit JAMADA annehmen, dass ein Ekzem von grösserer Ausbreitung die Ursache der veränderten Magensaftverhältnisse sein kann. J. beschreibt nämlich Fälle, bei denen eine starke Verminderung der Magensäure nach exogenen Dermatitiden zu beobachten war.

Sowohl die Angaben anderer Autoren als auch meine eigenen

Beobachtungen sprechen für einen Zusammenhang zwischen Ekzem und den sekretorischen Verhältnissen des Magens. *Es ist daher ratsam, bei allen Ekzemkranken eine genaue Anamnese und einen genauen klinischen Befund über den Magen-Darmtrakt zu erheben und danach neben der üblichen äusseren auch die innere Behandlung in Gang zu setzen. Es ist zu erwarten, dass in einem grossen Teile der Fälle bei Beachtung dieser Umstände bessere therapeutischen Ergebnisse zu erzielen sind.*

Literatur.

- Poór Imre*: Gyógyászat, 1870.
Poór Ferenc: Dermatologia.
Waller: Orvosi Hetilap. 1921.
Ehrmann: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 90.
Bloch: Arch. f. Dermat. Syph. u. 138.
Urbach: Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. 142.
Kreibrich: Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. 145.
Spiethoff: Arch. f. Derm. at. u. Syph. Bd. 90.
Spiethoff: M. m. W. 1923.
Porges: W. kl. W. 1926.
Luithlen: Ztbl. f. Haut u. Geschl. Bd. 7.
Puntoni: Ref. Derm. Woch. 58.
Jamada: Ref. Derm. Zeitschr. Bd. 20.
-

Die Rolle des retikuloendothelialen Apparates bei der Entstehung der experimentellen Endokarditis.

Von Dr. IRENE B. SIMON und Dr. MARIA WEINMANN.

Seitdem die im Organismus mehr-weniger überall vorhandenen mesenchymalen Zellen von ASCHOFF u. LANDAU im J. 1913 unter dem Namen retikuloendotheliales System (RE) in ein einheitliches System zusammengefasst worden waren, wurde dessen wichtige und vielseitige Rolle vielfach zum Gegenstand wissenschaftlicher Forschung gemacht. Diese Forschungen konnten u. a. auch darauf hinweisen, dass die Zellen des RE nicht bloss zur Regelung des normalen Stoffwechsels erheblich beitragen, sondern dass ihre Funktion auch unter pathologischen Bedingungen von bedeutender Wichtigkeit ist. Bei Infektionsschäden sind z. B. diese Zellen dazu berufen, die Abwehrarbeit des Organismus wesentlich zu unterstützen u. zw. dadurch, dass sie imstande sind, die in den Organismus gelangten Bakterien zu phagozitieren. Dieser Vorgang geht in den Zellen der Leber, der Milz, des Knochenmarkes und der Lymphknoten am lebhaftesten vor sich, durch die Belastung des RE werden aber auch die Endothelzellen von Gefässgebieten aktiviert, die sonst im Sinne der Phagozytose nicht in Betracht kommen, wie z. B. das Endokard, die Lungen, die Haut, die Nieren, Venen. In diesen Gefässgebieten, so auch an dem Endokard, welches den Gegenstand unserer Versuche bildet, können auch unter physiologischen Umständen Bakterien haften bleiben, zu einer Phagozytose im vollen Sinne des Wortes kommt es aber erst bei Aktivierung des Endokards. Die Folge dieser Phagozytose ist, als reaktiver Vorgang, die Entstehung der Endokarditis.

Bei dem Versuch die Pathogenese der Endokarditis zu klären, liessen sich mehrere Forscher der neueren Zeit von diesem Gedankengang leiten.

SIEGMUND konnte bei Mäusen und Kaninchen, die teils mit abgetöteten teils mit lebenden Bakterien immunisiert und dann mit Staphylo-, Streptokokken oder Coli-Bazillen infiziert worden waren, fast in jedem Falle eine Endokarditis nachweisen. In jenen Fällen jedoch, bei denen der Infektion keine Immunisierung voraus gegangen war, konnte an den Herzklappen keinerlei Veränderung gefunden werden. S. gelangte bei seinen Untersuchungen zu dem Schlusse: „... dass das Endokard, besonders unter fortgesetzten bakteriellen Einwirkungen, bei Erreichung eines bestimmten Reaktionsgrades an den zellulären Leistungen teilnimmt und Veränderungen eingeht, die mit den als beginnende Endokarditis aufgefassten Erscheinungen menschlicher Herzen bei Infektionen weitgehend übereinstimmen ...“

DIETRICH immunisierte Kaninchen durch intraperitoneale bzw. intravenöse Injektion oder durch Inunktion mit teils lebenden teils abgetöteten Staphylokokken und infizierte die Tiere dann ein- oder mehreremal mit derselben Bakterienart. Bei einem grossen Teile seiner Versuchstiere entwickelte sich eine Endokarditis.

SILBERBERG sah die Endokarditis bei mit Karmin behandelten und nachher mit Staphylokokken infizierten Kaninchen entstehen.

H. FREIFELD behandelte Kaninchen mit polyvalenter Streptokokken-Vakzine und infizierte sie dann mit *Staphylokokkus aureus*. In jedem Falle kam es zu einer Endokarditis.

Bei unseren Versuchen wollten wir über folgende Fragen Klarheit schaffen:

Kann an Kaninchen eine Endokarditis mittels Staphylokokken-Infektion nach vorhergehender Belastung des RE mit Tusche hervorgerufen werden? Inwiefern übt die längere oder kürzere Zeit dauernde Belastung des RE bzw. die Splenektomie auf die Entwicklung der Endokarditis einen Einfluss aus?

Bei unseren Versuchen verwendeten wir 8 Kaninchen, von denen 4 Tiere 4 Monate hindurch, 4 Tiere 6 Wochen hindurch jeden zweiten Tag mit einer Dosis von 5 cm³ einer 10%-igen Tuschelösung intravenös behandelt wurden. Bei einem Tiere der ersten Gruppe und bei zwei Tieren der zweiten wurde zwei Tage vor der Infektion die Splenektomie ausgeführt.

Zur Infektion wurde ein in einem Falle von Pyämie aus dem Blute gezüchteter *St. py. aureus*-Stamm verwendet, der sieben Monate hindurch alle vier Wochen überimpft und auf Schrägagar

gezüchtet worden war. Die Pathogenität des Stammes für Kaninchen wurde in Vorversuchen bestimmt.

Von einer 5 Tage alten Agarkultur dieses Stammes wurde eine halbe Normalöse mit physiologischer Kochsalzlösung verrieben den 8 Versuchstieren sowie 4 Kontrolltieren (ohne Tuschebehandlung) in die Ohrvene gespritzt.

Pathologisch-Anatomische und histologische Befunde:

Kaninchen No. 1. Am Tage der Infektion 3150 g Körpergewicht, vier Monate hindurch mit Tusche vorbehandelt, splenektomiert, Exitus am Tage der Infektion. Herzklappen sowohl makro- als auch mikroskopisch normal. Todesursache: in dem Operationsgebiete Verwachsungen, welche eine Strangulation des Colons verursachten.

Kan., 2. Am Tage der Infektion 2900 g Körpergew. Vier Monate hindurch mit Tusche vorbehandelt. Exitus am 17. Tage nach der Infektion. Am Verschlussrande der Mitralis stecknadelkopfgrosse stark haftende Auflagerungen. Leber gedunsen, leicht zerreisslich, stark vergrösserte (septische) Milz, in der linken Niere ein Infarkt. Histologisch: das Endothel der Mitralis ist gefranst, an demselben sind Auflagerungen aus feinem Fibrin und gequollenen Zellen zu sehen.

Kan., 3. Am Tage der Infektion 3650 g Körpergew. 4 Monate Tuschebehandg. Exitus am 5. Tage p. Inf. Am Verschlussrande der Mitralis mohnkörnchengrosse stark haftende Auflagerungen, an diesen Blutgerinsel. Im Herzmuskel ein Infarkt. Leber gedunsen, zerreisslich. Grosse (septische) Milz. In den Nieren multilokuläre Abszesse. Histologisch: An der Mitralis ist an einer Stelle eine aus Fibrin, weissen und roten Blutkörperchen bestehende stark an der Oberfläche haftende Auflagerung zu sehen, unter der das Endothel fehlt. Das Bindegewebe ist ödematös, seine ovalen gequollenen Kerne sind vermehrt, hier sind auch einige weisse Blutzellen zu finden.

Kan., 4. Am Tage der Infektion 3250 g Körpergew. 4 Monate Tuschebehandlg. Exitus am 7. Tage p. Inf. An der Cuspis anterior der Mitralis zwei mohnkörnchengrosse durchscheinende Auflagerungen. In der Muskulatur der linken Herzkammer ein Infarkt. Septische Milz, in den Nieren mehrere kleine Abszesse. Histologisch: An der Oberfläche der Mitralis ist das Endothel ungef. in der Länge eines

kleinen Gesichtsfeldes gefranst. An dieser Stelle ist die oberste Schichte der Herzklappe zellreich. Der Zellreichtum besteht aus gequollenen Bindegewebszellen und einigen Lymphozyten. Fibrinauflagerungen sind in den Schnitten nicht zu sehen.

Kan., 5. Am Tage der Infektion 2300 g Körpergew. 6 Wochen Tuschebehandlg, splenektomiert. Exitus am 15. Tage p. Inf. Herzklappen normal. In den Nieren Infarkte, septische Milz. Hämorrhagische Zystitis. Histologisch zeigen die Herzklappen ein normales Bild.

Kan., 6. Am Tage der Inf. 2420 g Körpergew. 6 Wochen Tuschebehandlg. Exitus am 14. Tage p. Inf. Herzklappen o. B., septische Milz, Nieren gedunsen. Histologisch Herzklappen o. B.

Kan., 7. Am Tage der Inf. 1570 g. 6 Wochen Tuschebehandlg. Splenektomiert. Exitus am Tage der Infektion-Todesursache: Darmverletzung bei der Operation. Herzklappen makro- und mikroskopisch o. B.

Kan., 8. Am Tage der inf. 1910 g. Körpergew. 6 Wochen Tuschebehandlg. Exitus am 18. Tage nach d. Inf. Herzklappen makro- und mikroskopisch o. B. Grosse septische Milz.

Kontrolltiere: Kt. 1. Exitus am Tage nach der Infektion. In der Milz Infarkte. Herzklappen makro- und mikroskopisch o. B.

Kt. 2. Exitus zwei Tage nach der Infektion. An der Verschlusslinie der Mitralis nadelstichgrosse Auflagerungen. Im Herzmuskel Infarkte. In den Nieren kleine Abszesse. Histologisch: Die Segel der Mitralis sind stark gefranst, an denselben reichliche Fibrinauflagerungen, zwischen den Spalten des Fibrins sind gequollene Endothelzellen zu sehen. Das Klappensegel selbst ist stark verdickt, die Bindegewebszellen sind hier stark gequollen.

Kt. 3. Exitus am 11. Tage p. Inf. Herzklappen mikro- und makroskopisch o. B., in den Lungen und den Nieren kleine Abszesse.

Kt. 4. Exitus am 13. Tage p. Inf. Herzklappen mikro- und makroskopisch o. B., in den Nieren Abszesse.

Die an den Herzklappen gefundenen Veränderungen zeigten stets verrukösen Charakter und betrafen die Segel der Valvula bicuspidalis. Histologisch war an den Herzmuskelfasern eine mehrweniger schwere parenchymatöse Degeneration zu beobachten.

Die bei unseren Versuchen erhobenen pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde lassen sich in folgendem zusammenfassen:

Bei den Versuchstieren, die 4 Monate hindurch mit Tusche vorbehandelt worden waren, trat nach der Staphylokokkeninfektion stets eine Endokarditis auf (Ein splenektomiertes Kaninchen ausgenommen, das noch am Tage der Operation starb).

Bei den 6 Wochen hindurch mit Tusche vorbehandelten Versuchstieren konnte eine Veränderung der Herzklappen weder makro-, noch mikroskopisch nachgewiesen werden. Selbst bei einem splenektomierten Tiere dieser Gruppe fehlte jede Veränderung an den Herzklappen.

Bei den Kontrolltieren fehlten, ein Tier ausgenommen, ebenfalls die Veränderungen.

Zusammenfassend lässt sich folgendes sagen :

Wird durch genügend lange Zeit dauernde Tusche-Vorbehandlung das RE belastet und somit die phagozytäre Fähigkeit des Endokards gegen zirkulierende Bakterien gesteigert, dann kann mittels Staphylokokken-Infektion bei Kaninchen eine Endokarditis erzeugt werden. Nach unseren Erfahrungen soll die Tuschevorbehandlung ungefähr vier Monate — sicher aber länger als 6 Wochen — dauern. Inwiefern die Entstehung der Endokarditis durch die Splenektomie beeinflussbar ist, konnten wir bei der geringen Zahl unserer Versuche nicht feststellen. Unser Ergebniss stimmt — obwohl wir einstweilen bloss über wenige Versuche verfügen — mit jenem der eingangs genannten Autoren überein.

Literatur :

- Aschoff—Schittenhelm*: Handb. d. Krankh. d. Blutes u. d. blutbildenden Org.
Boerner—Patzelt, Gödel u. Standenath: Das Reticuloendothel.
Dietrich: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50. 1928.
H. Freifeld: Klin. Wochschr. No. 35. 1928.
Hollmann: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 108. H. 4.
Kolle u. Hetsch: Die exp. Bakt. u. die Infektionskrankh.
Louros: Klin. Wochschr. No. 21. 1928.
Saxl: Wien. klin. Wochschr. No. 16. 1927.
Siegmund: Münch. med. Wochschr. No. 16. 1915.
Siegmund: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 50. 1928.
-

Das familiäre Vorkommen angeborener Herzleiden.

von Dr. L. TOKÁI, Facharzt f. inn. Kkh.-Szarvas (Ungarn)
 ehem. Assistent an der medizinischen Universitätsklinik in Szeged.

Das familiäre Vorkommen angeborener Herzleiden ist eine seit altersher bekannte Erscheinung. Ausführlicher beschäftigten sich mit diesem Thema insbesondere FERRANINI, D'ALLOCCO u. v. a. Bei der Entstehung dieser Anomalie spielen verschiedene Faktoren mit: entweder ist die Ursache der Entwicklungsstörung in den bei der Befruchtung mitwirkenden Zellelementen (Spermatozoon, Ei usw.) gegeben, oder aber die Keimanlage ist normal und die Abnormität entsteht erst später während der Entwicklung, schliesslich ist auch eine Kombination beider Umstände möglich. Als prädisponierende Momente sind zu erwähnen: Alkoholizmus, Blutsverwandtschaft, Lues, Tuberkulose, Polyarthrits während der Schwangerschaft, endokrine Störungen (besonders in Kropfgegenden).

Binnen kurzer Zeit standen drei aus einer Familie stammende Kranke mit angeborenen Herzleiden in meiner Beobachtung. Es handelt sich um zwei Schwestern und deren Vetter von mütterlicher Seite.

1. 22 J. altes Mädchen, klagt über Dyspnoe auch nach geringer körperl. Anstrengung, ist deshalb arbeitsunfähig. Nach den Angaben der Mutter trat schon im Säuglingsalter beim Saugen und Weinen eine auffallende livide Verfärbung auf. Die Kranke lernte spät gehen. Als grösseres Kind machte ihr die Körperbewegung derart starke Beschwerden, dass sie nicht zur Schule gehen konnte. Seit dem 10-ten Lebensjahre besserte sich ihr Zustand, so dass sie bis zum 18-ten Lebensjahre leichte Hausarbeit verrichten konnte. Zu dieser Zeit traten die Menses auf, seither setzte abermals eine Verschlechterung ihres Zustandes ein. Infek-

tionskrankheiten soll sie keine (insbesondere kein Gelenkleiden) mitgemacht haben, manchmal eine leichte Angina. Die Mutter war während der ganzen Zeit der Schwangerschaft stets gesund. Es ist dies ihr zweites Kind.

Die Kranke ist schwach entwickelt, von grazilem Knochenbau, Körpergew. 45 kg. Haut blass, an den Fingernägeln schwachbläuliche Verfärbg. Keine Oedeme, keine Trommelschlägerfinger. Thorax länglich, Lungen o. B.

Der Herzspitzenstoss ist in der Medioklavikularlinie im V. Zwischenrippenraum gut tastbar, etwas verbreitert, hier ist ein systolisches Reiben tastbar. Die oberflächliche Herzdämpfung ist nach jeder Richtung verbreitert: Obere Grenze im III. Zwischenrippenraum, nach re. Mitte des Sternums, nach li. Stelle des Spitzenstosses. Beim Auskultieren hört man ein sehr starkes, lautes, die ganze Systole erfüllendes blasendes Geräusch mit dem Punkt. max. Über der Mitte des Sternums. Das Geräusch ist an den grossen Gefässen nicht hörbar. Der diastolische Ton ist schwach, zwischen dem zweiten Aortenton und dem zweiten Pulmonalton ist kein Stärkeunterschied wahrnehmbar. Bei der Röntgendurchleuchtung erscheint der Herzschatten nach allen Richtungen, insbesondere nach re. vergrössert, im schrägen Durchmesser erscheint auch das Mediastinum verschmälert. Der Puls ist bei körperl. Ruhe voll, rhythmisch, 92 i. d. M. Blutdruck $95/75$ mm. Hg. (RR).

Abdomen o. B., Leber, Milz nicht tastbar, Harn o. B. Zahl der roten Blutkörperchen: 5,200.000.

2. 20 J. altes Mädchen, Schwester des eben beschriebenen Falles, stammt aus einer Zwillingschwangerschaft. Ihre Zwillingschwester ist — nach den Aussagen des behandelnden Arztes — offenbar an einem angeborenen Herzleiden im Alter von 8 Monaten gestorben. Kranke war als Kind „oft krank“ soll Masern durchgemacht haben. Tonsillitis oder Polyarthritis lassen sich in der Anamnese nicht nachweisen. Mit dem 8. Lebensjahre trat Besserung des allgemeinen Zustandes auf, doch war Kranke stets schwach und konnte bloss ganz leichte Hausarbeit leisten. Menses traten vor kurzer Zeit zum ersten Male auf, seither — wie bei Fall 1. — Verschlechterung des Zustandes.

Kranke sieht ihrer Schwester (Fall 1.) auffallend ähnlich Körpergew. kaum 30 kg. Haut blass, nach Körperbewegung an den Ohrmuscheln und den Fingernägeln kaum merkliche Zyanose.

Graziler Körperbau zu welchem die derben breiten Hände, kurzen und dicken Finger im Missverhältnis stehen. Keine Trommelschlägerfinger.

Brustkorb flach, länglich. Lungen o. B.

Der Herzspitzenstoss reicht li. um einen Querfinger über die Medioklavikularlinie hinaus und ist auf einem ca. zweimarkstückgrossen Gebiet im VI. Zwischenrippenraum zu tasten. Über dem Herzen fühlt man ein leichtes Reiben. Die oberflächliche Herzdämpfung ist nach jeder Richtung vergrössert. Grenzen: Oben III. Zwischenrippenraum, re. Mitte des Sternums, li Stelle des Spitzenstosses. Bei der Auskultation hört man über dem ganzen Herzen, am stärksten über der Basis, ein lautes blasendes systolisches Geräusch, welches auch in die Diastole übergreift. Bei Körperruhe schwacher diastolischer Ton, der nach Bewegungen von einem Geräusch verdeckt ist. Über den grossen Gefässen reine Töne. Bei der Röntgen-Durchleuchtung zeigt sich der Herzschatten nach allen Richtungen verbreitert. Plus in der Ruhe 100, nach der geringsten Bewegung starke Beschleunigung, mässig voll, kleinwellig, rhythmisch. Blutdruck 100/85 (RR). mm. Hg.

Abdomen o. B. Leber, Milz nicht tastbar, Harn o. B. 3,800.000 Er.

Aus den anamnestischen Angaben und dem erhobenen klinischen Befund war mit Sicherheit darauf zu schliessen, dass beide Schwestern an angeborenen Herzfehlern litten. Charakteristisch für beide Fälle war die Besserung um das 8. bzw. 10 Lebensjahr, der dann um die (verspätete) Pubertät wieder eine Verschlechterung folgte. Die Symptome waren in dem ersten Falle etwas deutlicher ausgeprägt. Hier erfolgte nach der später einsetzenden Verschlechterung alsbald der Exitus. Bei dem zweiten Falle zeigte sich bloss eine allgemeine Körperschwäche, die vielleicht lange Zeit hindurch als Folge der Zwillingschwangerschaft angesehen wurde. Eine ausgesprochene Zyanose fehlte in diesem Falle. Der Umstand, dass die Zwillingschwester dieser Kranken — ebenfalls ein Mädchen also handelte es sich um eineiige Zwillinge — an einem angeborenen Herzleiden gestorben war, lässt darauf schliessen, dass bei beiden Zwillingen derselbe Krankheitsfaktor mitspielte.

Die bei den beschriebenen Fällen erhobenen Befunde veran-

lassten mich der Familienanamnese nachzugehen bzw. möglichst alle Familienmitglieder zu untersuchen.

Väterlicherseits sind die Grosseltern nicht mehr am leben. Der Vater der Kranken ist 50 Jahre alt rüstig und fühlt sich vollkommen gesund. Objektiv konnte bei ihm keine Veränderung nachgewiesen werden.

Die Grossmutter mütterlicherseits ist 70 Jahre alt und leidet seit vielen Jahren an einem „Herzleiden“. Hier fand ich ein überaus stark vergrössertes Herz, ein systolisches und diastolisches Geräusch und Arrhythmia perpetua.

Entferntere Verwandte konnte ich aus technischen Gründen nicht untersuchen.

Die Mutter der Kranken ist 45 J. alt, macht einen neurotischen Eindruck. Schwächlicher Körperbau, über dem Herzen ein „anämisches“ Geräusch.

Kinder, (Geschwister der Kranken): 1. Sohn, 28 J. alt sehr gut entwickelt, kräftig, vollkommen normaler Befund. 2. Tochter im 23 Lebensjahre gestorben (Fall 1.). 3. Zwei Töchter, Zwillinge, die eine im Alter von 8 Monaten gestorben, die zweite, jetzt 22 J. alt s. Fall 2. 4. Tochter 17. J. alt, gut entwickelt, gesund, 5. Sohn, 9 J. alt, gesund. Bemerkenswert ist der grosse Körperbau der gesunden Kinder im Vergleich zu der kleinen Gestalt der Kranken.

3. Der dritte Fall betrifft einen 16 J. alten Jungen mit einer tiefblauen Zyanose, die seit der Geburt bestehen soll. Krankheits halber kein Schulbesuch. Der Kranke ist ein Verwandter (Vetter in zweiter Linie) der beiden ersten Fälle, die Mütter der Kranken sind Basen.

Eltern gesund. Einziges Kind nach normaler Schwangerschaft. Im Vergleich zum Lebensalter von etwas infantilem Äusseren, Gestalt gedrunken, etwas fett. Schwere allgemeine Zyanose, Trommelschläger-Finger und Zehen. Gesicht gedunsen, kein Oedem. Die Halsvenen erscheinen nicht übermässig gefüllt, kein sichtbarer Karotispuls.

Brustkorb kurz, breit, hinten unten beiderseits fein- und groblasiges feuchtes Rasseln.

Die Herzgegend ist vorgewölbt. Der Spitzenstoss ist ausserhalb der Medioklavikularlinie im VI. Zwischenrippenraum zirkum-

skript. tastbar. Die oberflächliche Herzdämpfung ist besonders quer verbreitert. Grenzen: Oben, III. Zwischenrippenraum, re., rechter Sternalrand, li., Stelle des Spitzenstosses. Li. ist im II. Zwischenrippenraum systolisches Reiben zu fühlen. Über dem Herzen und den grossen Gefässen ist überall ein langes systolisches Geräusch von blasendem Charakter mit dem Punkt. max. im li. II. Zwischenrippenraum und ein diastolischer Ton zu hören. Der zweite Pulmonalton ist schwächer zu hören als der zweite Aortenton. Puls klein, rhythmisch, 110 i. d. M. bei körperl. Ruhe. Blutdruck 110/95 mm. Hg. (RR). Bei der Röntgendurchleuchtung sieht man einen in jeder Richtung äusserst stark vergrösserten Herzschatten.

Leber und Milz tastbar, kompakt, nicht druckempfindlich. Im Abdomen sonst kein pathologischer Befund. Im Harn reichlich Eiweiss. Zahl der roten Blutkörperchen: 8,200.000.

In diesem Falle sprechen ebenfalls sowohl die anamnestischen Angaben als auch der klinische Befund für ein angeborenes Herzleiden.

Da es sich in diesem Falle jetzt nicht um die topische Diagnose handelt, will ich einstweilen auf diese nicht eingehen.

Meine Mitteilung befolgt lediglich den Zweck, unsere Kenntnisse über die familiären angeborenen Herzleiden — um die es sich in all den erwähnten Fällen offenbar handelt — um eine neuere Angabe zu bereichern.

Ich rekapituliere: Es werden 3 — wenn man den einen früh verstorbenen, von anderer Seite beobachteten Fall dazu rechnet — 4 Fälle mit angeborenen Herzleiden beschrieben, von denen 3 zu einer engeren Familie, der 4-te Fall zu einer Seitenlinie dieser Familie, gehören.

Die Eltern sämtlicher Kranker sind gesund, es besteht zwischen ihnen keine Blutsverwandtschaft, in der früheren Anamnese lässt sich kein Anhaltspunkt für ein früher durchgemachtes Leiden finden, die Schwangerschaften verliefen stets normal. Von Verwandten in aufsteigender Linie war bloss bei einer 70 jährigen Frau eine organische Herzveränderung zu finden.

In den hier mitgeteilten Fällen muss die Frage, ob die angeborenen Herzleiden auf eine Anomalie der Keimanlage (der bei der Befruchtung mitwirkenden Zellelemente) oder auf später

einwirkende Schädigungen zurückzuführen sei unbeantwortet bleiben. Viel wahrscheinlicher erscheint allerdings die erste Möglichkeit, da einerseits angeborene Herzveränderungen bei eineiigen Zwillingen vorliegen, andererseits bei den Müttern weder vor noch während der Schwangerschaft irgend ein schädigender Faktor nachzuweisen war.

Aus der mediz. Klinik der kgl. ung. Franz Josef Universität in Szeged, Ungarn.
(Direktor: Dr. N. v. JANCsó, o. ö. Prof.)

Die Bewertung der toxischen Neutrophilen Granulationen und der degenerativen Zeichen im Blutbild.

Von Dr. L. v. VARGA,
Assistent.

Die Untersuchungen von PARRISIUS und SCHLOPSNIES über die Absterbeerscheinungen an weissen Blutkörperchen (Le.) mit Zitrat- und Hirudin-Blut in vitro tragen auch zu der Erklärung der degenerativen Erscheinungen bei Infektionsvorgängen und anderen Krankheiten bei. (8.) Ich konnte schon im J. 1926 über prä- und postmortale Veränderungen des Blutbildes berichten (14.) und betonte schon damals die Wichtigkeit der Beachtung der von NAEGELI, SCHILLING, RIEUX beschriebenen toxischen Veränderungen. (12—16.) Scheinbar wurden diese von anderer Seite weniger beachtet, da in der neueren Literatur keine Anhaltspunkte dafür zu finden sind.

Die Bedeutung der Granulationen (Gr.) ist heute noch nicht ganz geklärt, wenn diese aber, wie dies mehrfach angenommen wird (MAXIMOW, NAEGELI, KOMOTZKY, ARNOLD), vom Kerne abstammen, dann spielen sie offenbar im Zellleben eine nicht unbedeutende Rolle. An eine solche muss man umso mehr denken, wenn man das Verhalten und die Verteilung der Gr. bei schweren Infektionen betrachtet, man kann deutlich beobachten, dass diese bei verschiedenen Krankheiten, aber auch in verschiedenen Stadien derselben Krankheit ein verschiedenes Verhalten aufweisen. Oft sind auch in einem Präparat verschiedene Arten von Gr. nebeneinander zu beobachten. Es muss mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass die Gr. bei der Abwehrarbeit des Organismus entweder als toxinbindende oder Abwehrstoffe bildende Faktoren eine Rolle spielen. Wenn auch ihre Bedeutung noch nicht geklärt ist, muss

doch das Wechseln ihrer Grösse bei schweren Infektionen je nach deren Intensität, ihre verschiedene Färbbarkeit in der selben Zelle, ferner der Umstand, dass sie bei Übersegmentierung des Kernes grobe, auf Einwirkungen, welche die Funktion der Zelle schädigen, staubförmige Form anzunehmen vermögen usw. darauf hinweisen, dass diese Vorgänge mit der Lebensfunktion der Zelle enge zusammenhängen (14–16). Die Beachtung der Gr. hat also auch klinischen (diagnostisch-prognostischen) Wert.

Seit dem J. 1923 hatte ich Gelegenheit bei 834 Kranken in 2842 Präparaten das Verhalten der Granulationen zu beobachten. Ich fand, dass die Art und Gestalt der Gr. sich je nach dem Stadium der Krankheit, der Reaktionsfähigkeit des Organismus, der Art des Krankheitsgiftes und der Funktionstüchtigkeit sowie dem Alter der Zellen ändern kann. In nebenstehender Tafel sind — in grossen Zügen — die Krankheiten mit groben und solche mit feinen Gr. gegenübergestellt.

Aus dieser Zusammenstellung ist zu sehen, dass beide Arten von Gr. auch bei derselben Krankheit, in verschiedenen Stadien, vorkommen können, ferner dass weder die Senkungsgeschwindigkeit (SG) der Er., (15.) noch die Körpertemperatur, noch eine Linksverschiebung des Blutbildes mit dem Verhalten der Gran. irgendwie gesetzmässig zusammenhängt; es lässt sich höchstens sagen, dass bei hohen Werten jener eher grobkörnige, bei niedrigen Werten eher feine Gr. zu finden sind.

An der Hand einiger grösseren Gruppen ist folgendes zu bemerken: Bei Tuberkulose fand ich in 611 Blutpräparaten bei hohem Fieber, hohen SG-Werten, starker Linksverschiebung oder schweren klinischen Erscheinungen meist grobe Gr., daneben sind auch feine stäbchen- oder staubförmige Gr. zu sehen, besonders in der Agonie. Bei beginnenden Prozessen („Apicitis“) meist grobkörnige Gr. Bei tuberkulöser exsudativer Pleuritis, Peritonitis oder Polyserositis bei hohem Fieber, hohen SG-Werten anfangs ziemlich scharfe, später feine staubförmige Gr. Bei allen akuten Infektionskrankheiten erscheinen parallel mit der Linksverschiebung im akuten Stadium grobe gut färbbare Gr. (Abb 2.), die später von feinen Gr. ersetzt werden. Die Grösse, Färbbarkeit und Grobheit der Gr. scheint mit der Virulenz des Infektionsgiftes bzw. mit der Reaktionsfähigkeit des Organismus in einem geraden Verhältnis zu stehen. Diese Erscheinung war am meisten ausgeprägt bei:

Diagnose Krankheitssta- dium	Grobkörnige Granulationen	Temp. über 38°	Leukozytose über 12000	Starke Linkaver- schiebung	Senkungsgeschw. über 40 m/m	Vakuolen	Thrombozytose	Senkungsgeschw. unter 40 m/m	Mässige Li.-versch.	Leukopenie	Temp. unter 38°	Feine feinkörnige gran	Diagnose Krankheitssta- dium
Sepsis. Febris intermittens	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	Sepsis: in Agonie nahezugeheilt
Scarlatina	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	Scarlat. reconval.
Pneumonia	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	●	Pneumonia
Erysipelas	●	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	Erysipelas
Malleus	●	●	●	●	○	●		○	○	○	○	○	—
Peritonitis	●	●	●	●	●	●		○	○	○	○	○	—
Diphtheria	●	●	●	●	○	○		○	●	○	●	○	Diphtheria
Purpura fulminans.	●	●	●	●	○	●	●	○	○	○	○	○	—
Anthrax	●	●	●	●	○	○		●	●	○	●	●	Anthrax : reconv.
Leukaemia myeloc.	●	●	●	●	○		●	●	●	●	●	●	Leuk. myeloc. nach Rö. Bestrg. 6000 Leukoz.
Typhus abd.	●	●	○	●	●	●		●	●	●	●	●	Typhus : reconv.
Pyopneu- mothorax	●	●	●	●	●	●		○	○	○	○	●	Pyopneumoth : Agonie Post mortem
Meningitis purul.	●	●	●	●	●	○		○	○	○	○	●	Meningitis purul. Agonie
Appendicitis.	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	—
Gangr. pulm.	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	●	Gangr. pulm : Agonie. Post mortem
Endocard. acuta	●	●	●	●	○	○		○	○	○	○	●	Endocard : Agonie
Offene Eite- rungsprozesse	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	Geschlossene Eiterungsprozesse
Morbilli	●	●	○	●	○	○		●	●	●	●	●	Morbilli : reconv.
Malaria	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	Reconv. Heilung
Hämoptyö	●	●	○	●	●	○		●	●	●	●	●	Am Tage nach der Hämoptyö
Echinococcus perforiert	●	○	○	●	●	●		●	●	●	●	●	Echinoc : Geschlossen
Hodgkin	●	●	○	●	●	●		○	○	●	○	●	Hodgkin : prae- post mortem

Pneumonie (131 Präparate), Sepsis (50), Erysipel (10), Scharlach (24), Malleus (28), Appendizitis (17), weniger bei Tuberkulose (611), Influenza (67), Typhus (153), Morbilli (23), Varizellen (2). Bei anderen Krankheiten wechselte das Bild je nach der Schwere der Erkrankung. Als allgemeine Regel mag die Erscheinung gelten, dass bei Auftreten einer Komplikation, bei erhaltener Reaktionsfähigkeit der Leukozyten, die vorher feinen Gr. durch grobe ersetzt werden.

Zwei Fälle, die ihrer Befunde wegen interessant erscheinen, seien besonders erwähnt: In dem einen Falle handelt es sich um eine schwere Sublimatvergiftung. Durch die Giftwirkung wurde der leukopoetische Apparat gereizt, das lymphatische System blockiert und auch die Granulozyten nicht zur Abwehr angespornt. Trotz der starken Linksverschiebung sind weder im Plasma noch an den Gr. Veränderungen zu sehen, die auf eine Regeneration oder eine Degeneration schliessen liessen. Bei der nach dreitägiger Krankheit erfolgten Obduktion findet sich ein normales Zahlenverhältnis der verschiedenen Blutzellen, die Neutrophilen Zellen sind zum Zeichen, dass keine Leukolyse vorhanden ist, gut erkennbar. Der andere Fall ist eine myeloide Leukämie. In den Myelozyten, Promyelozyten erscheinen die Gr. nicht in rundlicher Form, sondern sie sind stabförmig und grobkörnig (Abb. 1). Es ist deutlich zu sehen, dass die Stäbe mit den Zellkernen in Verbindung stehen. Der Kern zeigt faserige Struktur, das Chromatin erscheint in balkenförmiger Anordnung um den Nukleolus gelagert. Auch KOMOTZKY (4) fand bei Leukämie grobe Gr. und einen meist blass gefärbten Kern. K. nimmt an, dass die Gr. vom Kerne stammen. Stabförmige Gr. finden sich auch bei Tuberkulose, doch sind diese im Gegensatz zu den leukämischen, dünn, fein, kurz, schwach gefärbt oft kaum sichtbar. (16.)

Der Zellkern kann je nach der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarkes regenerative Erscheinungen aufweisen (Myeloblasten, Jugendformen, stäbchenkernförmige Zellen), oft ist aber entweder durch hemmende Einflüsse oder infolge von Erschöpfung nicht mehr zu sehen, es zirkulieren dann bloss alte Zellen, worauf meist ein Lymphozytensturz erfolgt. Durch den Anreiz zu steter Produktion: der — anfangs groben — Gr. wird der Kern allmählich verbraucht, immer mehr zerstückelt, so dass er später oft bloss aus zahlreichen Schollen besteht, oder aber fast ganz erblasst.

Das Plasma zeigt je nach der Schwere und dem raschen Verlauf der Infektion Degeneration mit Vakuolenbildung, oder es zerfällt, verstreut die Gr. (Essaimage) und erscheint als Trümmer oder Kernschatten, dessen gehäuftes Auftreten ein schlechtes prognostisches Zeichen bedeutet.

Bei schweren akuten Infektionsprozessen sind die Gr. nicht selten derart grobkörnig, dass sie den Kern verdecken (Abb. 2), oder aber es kommt zu Niederschlägen, oder Gr.-Ansammlungen mit Vakuolenbildung (Abb. 3, 5). Die groben Gr. werden im Verlaufe der Heilung, aber auch bei Verschlechterung der Prognose blässer und kleiner, gleichzeitig sind auch am Plasma Veränderungen (unscharfe Begrenzung, Vakuolenbildung) zu beobachten. Nach SCHILLING (10.) sind diese Erscheinungen besonders häufig bei Prupura und gelber Leberatrophie, wo neben Vergrößerung der Milz, Verkleinerung der Leber, etwaigen Hautblutungen, eine Hypoleukozytose, Lymphopenie, regenerative Verschiebung und das Erscheinen von vakuolenhaltigen, segmentkernigen Zellen zu beobachten sind. Das gehäufte Auftreten von azurfarbenen Gr. in Lymphozyten, wie sie in schweren Fällen zu finden sind, bedeutet m. E. eine sehr schlechte Prognose, wie z. B. das gehäufte Auftreten von Rieder'schen Lymphozyten, was auch von RIEUX als sehr ernstes Zeichen angesehen wird. (9.)

Aus dem oben gesagten geht hervor, dass das tinktorielle Verhalten der Gr. je nach der Einwirkung verschiedener toxischen Faktoren oder je nach ihrem funktionellen Zustand so stark verschieden sein kann, dass daraus auf ihre Rolle als Indikator der sich im Organismus abspielenden Vorgänge geschlossen werden kann. Es ist ferner anzunehmen, dass die Gr. einen mit den Toxinen in chemische Verbindung tretenden Faktor darstellen, somit während der Infektion eine wichtige Rolle bei der Abwehr spielen.

In den Mitteilungen der einschlägigen Literatur der neuesten Zeit werden die Veränderungen der Gr. und des Plasmas nicht genügend gewürdigt. Die meisten Autoren befassen sich nur mit der Qualität der Kerne und wollen daraus Schlüsse ziehen, obwohl die Wichtigkeit der Gr. und des Plasmas schon zu Beginn dieses Jahrhunderts von mehreren namhaften Autoren hervorgehoben wurde (HELLY, CESARIS, DEMEL, SCHLEIP, TÜRCK, SCHILLING). Es wurde darauf hingewiesen, dass sich bei infektiöser Leukozy-

tose grobe Knäuel bilden können, deren Wichtigkeit als ernstes prognostisches Zeichen insbesondere von NÄGELI erkannt wurde. (6.) NÄGELI konnte auf Grund des Blutbildes bei kaum vorhandenen klinischen Zeichen eine ernste, bei Fehlen der toxischen Zeichen im Blutbilde — trotz ernster klinischen Symptome — eine gute Prognose stellen, wobei er in beiden Richtungen Recht behielt. Im J. 1923 gelang es FREYFELD mit Hilfe seiner Färbemethode das Fehlen der toxischen Gr. bei Gesunden nachzuweisen, ferner konnte er zeigen, dass Zellen und Gr. mit derselben Methode auf Verschiedene Art darstellbar sind. (5.) Diesen Umstand beobachtete ich seit dem J. 1923 und machte darauf im J. 1926 in einer Mitteilung über prae- und postmortale Blutbilder aufmerksam. (14.) Den Unterschied in der Färbbarkeit kann man auch unter normalen Verhältnissen als Ausdruck des physiologischen Zustandes und des Alters der Zellen antreffen. Die Grobkörnigkeit der Gr. hängt nicht bloss mit dem Zerfall des Kernes sondern auch mit der sekretorischen und fermentativen Funktion der Zellen zusammen. (7, 8, 9, 16).

E. MATIS (5.) unterscheidet zwei Gruppen von Gr.: grosse, grobkörnige, die sich intensiv blau färben und feine punkt- oder netzförmige Gr., die im Plasma gleichmässig verteilt und oft kaum sichtbar sind. Die erste Form beobachtete er mehr bei akuten, die letztere mehr bei chronischen Krankheiten. Er gelangte zu diesem Ergebnis bei Untersuchung der Infektionskrankheiten auf Grund von 122 Blutpräparaten. Bei tuberkulösen Erkrankungen fand er aber trotz des schweren klinischen Bildes in einigen Fällen keine toxischen Gr.

Auch ich konnte in einigen Fällen die Beobachtung machen, dass bei sehr schweren klinischen Erscheinungen die Gr. nicht das erwartete Bild darboten. Bei genauester Betrachtung derartiger Fälle liess sich jedoch feststellen, dass die groben Gr. in einem früheren Stadium vorhanden waren, mit der Verschlechterung des Krankheitsprozesses jedoch allmählich zerbröckelt wurden. Gelangten diese Fälle in einem Stadium, wo die Gr. klein waren, zur Untersuchung, dann konnte aus der unregelmässigen Gruppierung der Gr. oder aus einer Veränderung des Kernes oder des Plasmas der Fall geklärt werden. MATIS hält die toxischen Gr. für ein degeneratives Zeichen, er sieht darin den Ausdruck der Degeneration der Leukozyten. Tatsächlich gibt es auch ausgesprochen

degenerative Erscheinungen, wie z. B. die Vakuolenbildung, den Zerfall der Leukozyten, die Verstreuung der Gr., die toxischen Granulationen jedoch, die als Zeichen einer ungeschwächten Abwehrkraft angesehen werden können, kann man nicht für ein degeneratives Zeichen halten. Der diagnostisch-prognostische Wert der toxischen Gr. bleibt natürlich hinter dem des Blutbildes zurück, denn es handelt sich dabei bloss um ein Symptom unter den vielen Erscheinungen im Blutbild, sind wenig Gr. zu finden, dann wächst die Bedeutung des Hämogramms. Auch MATIS konnte bei Gesunden und bei nicht infektiös Kranken keine toxischen Gr. finden. Wo solche vorhanden sind hat man stets an eine schwere Infektion zu denken und eine ernste Prognose zu stellen. In normalen jungen Zellen kann man manchmal Vakuolen antreffen (Myeloblast, Myelozit) in eosinophilen neutrophilen oder basophilen jedoch niemals. (NAEGELI).

PARRISIUS u. SCHLOPSNIES fanden, dass sowohl im normalen als auch im leukämischen Blut degenerative Zeichen zuerst in den segmentkernigen Zellen in der Form von Vakuolen (schon nach 12 Stunden) auftreten, später (nach ca. 70 Stunden) sind an deren Stelle bloss Überreste des Kernes zu sehen, während die Eosinophilen, Lymphozyten, Myeloblasten auch noch nach 50–60 Stunden unverändert bleiben. Normale Lymphozyten finden sich sogar noch nach 170 Stunden. Vakuolen erscheinen jedoch nicht bloss im Plasma, auch das Kernchromatin kann tiefgreifende Veränderungen aufweisen, auf die teils die oben genannten Autoren teils ich (1926) bei der Behandlung des Themas über die Herkunft der Gr. hinweisen konnten. (16.) Bei diesen Veränderungen war die allmähliche Abbröckelung bzw. Auffaserung (Abb. 1) des Chromatins der Myelozyten, in den Jugendlichen und Stabkernigen hingegen das Vorkommen sehr grober Gr. zu finden, wobei sich die Kerne dementsprechend verkleinerten bzw. eine Fragmentation aufwiesen. P. u. SCH. fanden schon nach 24 Stunden eine Auffaserung des Chromatins, später kommt es zur Knäuelbildung, dann zur Pyknose, die Struktur verschwindet und es entstehen dunkel gefärbte Kügelchen. Diesen Vorgang konnte auch ich öfters bei Eiterungen in Segmentkernigen antreffen; oft sieht man hier bloss sehr stark gefärbte Kügelchen oder aber neben diesen und dem Kern auch noch kaum sichtbare Gr. Hieraus liesse sich darauf schliessen, dass der Abwehrkampf vor allem die Segmentkernigen, bzw. die

schon granulierten Zellen betrifft. Scheinbar kommt die Aktivität, die Abwehrfähigkeit der Zelle erst nach Auftreten der Gr. in Gang. Sehr interessant sind in dieser Hinsicht die Untersuchungen von v. JANCsó jun., (3.) der bei Forschungen auf dem Gebiete des retikulo-endothelialen Systems fand, dass die Kerne der acidum arsenicosum und Tusche speichernden Zellen des RE. sowie deren Plasma schwere Degenerationen, Nekrosen erleiden. Die Zellen enthalten viel Fett, schrumpfen, die Kerne sind schlecht oder garnicht färbbar. Am ehesten fallen die Granulozyten der Veränderungen zum Opfer, insbesondere die Neutrophilen ... „... Der Zellkern zerfällt in kompakte homogene Kügelchen, die Zelle wird im Ganzen kleiner, die Granulation wird unregelmässig und verschwindet ganz. Diese Diminution von Kern, Plasma und Gr. erreicht in einer zwei bis drei Kernkügelchen enthaltenden Form ihren Höhepunkt, die kaum grösser ist als ein Thrombozyt ...“ Als charakteristisch erwähnenswert sind noch die mit eosinophilen Körnchen gefüllten kleinen Scheiben. (8.) Das Erscheinen der Myeloblasten im peripherischen Blute deutet — wie bekannt — auf eine Hyperfunktion bzw. Störung des blutbildenden Systems, welches bei erhöhter Inanspruchnahme genötigt ist auch unreife, minderwertige Zellen in den Kreislauf zu werfen.

Die degenerativen Symptome sind gleichzeitig auch ein Gradmesser für die Art und Grösse der Abwehrfunktion. Während das blutbildende System bestrebt ist, alle nötige Kraft zum Schutze des Organismus aufzubieten, ist auch schon durch die infolge stärkeren Verbrauches auftretenden degenerativen Erscheinungen der Weg des rascheren Unterganges im Vergleich zu dem kaum merklichen physiologischen Vergehen gegeben. P. u. SCH. fanden, dass die Zellen ihrer Reife entsprechend ihre Resistenz einbüssen. Das raschere Zugrundegehen der Segmentkernigen findet ausserdem auch eine Erklärung in den vielen fermentativen Funktionen (Jodophilie, Phagozytose, antitoxische, proteolytische, oxydierende Wirkung). (7, 8, 9.) Höchstwahrscheinlich ist auch die Autolyse mit im Spiel. Im Myeloblast befindet sich das Ferment wahrscheinlich in einem noch nicht aktivierten Zustand.

Die Untersuchungen WEINAND's über die Resistenz der Leukozyten führen zu dem Schluss, dass beim Menschen die infektiösen bzw. toxischen Zustände zu einer Verminderung der Resistenz der Le. führen. W. fand, dass besonders die unreifen

Zellen eine verminderte Resistenz aufweisen. P. DWIJKOFF befasste sich mit dem agonalen und postmortalen Blutbild (2.) und fand, dass nach dem Tode mit Ausnahme der Lymphozyten die Formen der Leukozyten kaum zu unterscheiden sind. STRASSMANN fand bei einer 6 $\frac{1}{2}$ Monate post mortem erfolgten Exhumierung noch gut färbbare Lymphozyten. In einer meiner oben erwähnten Mitteilungen (1926) befasste auch ich mich mit der Frage des Unterganges der Segmentkernigen sowie der postmortalen Lymphozytose. (12.)

Die prae- und postmortalen Blutbilder (14.) sind jenen bei Infektionen ähnlich. Die Leukozyten, das Plasma, die Kerne und die Gr. zeigen schwere Veränderungen. Bei den schwersten Formen verliert das Plasma seine Grenzen, gleichzeitig nehmen die Gr. staubförmige Gestalt an und rotten sich stellenweise zu Gruppen zusammen (eine Erscheinung, die ich für sehr wichtig halte). An anderen Stellen werden sie in den mit Vakuolenbildung einhergehenden degenerativen Prozess mit einbezogen und verschwinden. (Abb. 5.) Der Kern opfert bei Herannahen des Exitus allmählich den grössten Teil seines Chromatins zum Zwecke der Gr.-Bildung und geht mit dem zerfallenden Plasma zugrunde, als Rest bleibt ein Kernschatten übrig. Ein andermal entstehen bei dem Zerfall der Zellen die Thrombozyten, die vom Organismus auch zum Zwecke der Abwehr benützt zu werden scheinen. (4, 16.) Bei stärkerem Zellerfall konnte ich eine Zunahme der Thrombozyten wahrnehmen. (9, 16.) Bei rasch verlaufenden Krankheitsprozessen findet man grobe Gr., die Zerbröckelung des Kernes kann oft so hochgradig sein, dass der ganze Kern aus groben Chromatinschollen zusammengesetzt zu sein scheint. Das Plasma hält ebenfalls mit dem Fortschreiten der Degeneration, mit der Schwere der Schädigung Schritt. Während bei schweren Infektionen oder Intoxikationen anfangs kaum eine Veränderung zu sehen ist, verwandelt sich bei Verschlimmerung des Krankheitsprozesses die ganze Zelle in eine Gruppe von Vakuolen. (Abb. 5.) In anderen Fällen erscheinen im Plasma verschiedene Formelemente als Ausdruck der Schwere der Toxinwirkung. Bei der in einem Falle von progressiver Paralyse aufgetretenen fulminanten Purpura fand ich die roten Blutkörperchen von den weissen phagozytiert. Da die roten Blk. dabei von fast normalem Aussehen waren, muss auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, dass sie von der Blutströmung in die weissen — deren Resistenz stark vermindert war — hineingedrängt worden waren, auch an einen rein mechanischen Insult.

während des Ausstreichens muss gedacht werden. Wie dem aber immer auch sei, findet sich diese Erscheinung nur bei sehr schweren Veränderungen und meist praemortal. (Abb. 4.) Sehr oft lässt sich der Zerfall der Granulozyten an der Hand der Verstreuung der Gr. beobachten. Das Entstehen der Vakuolen lässt sich am ehesten mit der Annahme erklären, dass es sich hier um lipoide Körnchen handelt, die bei dem degenerativen Vorgang entstanden sind und dass sie mit den — ebenfalls lipoiden — Gr. während der Fixation gelöst werden. (Nach NEUMANN enthalten die Gr. Lipoide, RIEUX spricht von einer „degeneration granulograissee“ und konnte Gr. mittels Sudan III. nachweisen.) Mir gelang es in vielen Fällen, bei denen es sich nicht um chronische sondern um rasch verlaufende schwere infektiöse Prozesse handelte, viel Vakuolen mit degenerativen Erscheinungen nachzuweisen. Es erscheint daher näherliegend anzunehmen, dass die Vakuolen durch die Wirkung des Leukolysins, welches das von JEMMA beschriebene Toxin erzeugt wird, infolge der Verflüssigung des Protoplasmas zustande kommen. Es handelt sich hier aber mehr-weniger um Hypothesen, zu denen man bloss auf Grund der Beachtung der tinktoriellen Verhältnisse nicht Stellung nehmen kann. (14.)

Zum Verständnis der toxischen Erscheinungen ist die nähere Kenntnis jener Untersuchungen von grosser Wichtigkeit, (7.) die sich mit der Chemie der Gr. befassen. Die Gr. sind in Wasser, Alkohol, Glyzerin löslich (PAPPENHEIM, EHRLICH). SCHILLING nimmt an, dass sich die Gr. im lebenden Organismus in flüssigem Zustand befinden und erst nach dem Tode durch Gerinnung erstarren. Nach NEUMANN (7.) nehmen die Gr. meist rundliche Form an. Bei pathologischen Vorgängen zeigen die neutrophilen Gr. Veränderungen, die je nach den physiko-chemischen Verhältnissen verschieden sind und die nach ADLER, NAEGELI zur Erkennung der pathologischen Vorgänge benützt werden können. Die Färbung der Gr. wird von einem Teile der Forscher als chemische Reaktion, von einem anderen als physiko-chemischer Vorgang angesehen, bei dem auch elektrische Ladungen, die Adsorption usw. eine Rolle spielen. Sehr wichtig ist die Beachtung der Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoffe.

Über die Ergebnisse der hier erwähnten Forschungen ist noch folgendes zu sagen: MÜLLER, JOCHMANN halten die Gr. für die Träger der Fermente. PARRISIUS u. SCHLOPSNIES glauben dass

die Gr. die sich in vitro bei reifen Zellen einstellende Autolyse verursachen (ARNOLD, CIACCIO, PAL). (7.) SCHWARZ erhielt eine Fettreaktion. COMESSATI hält die bei Infektionskrankheiten vorhandenen Fettkörnchen in den Leukozyten für mit den Gr. identische Erscheinungen. Nach CESARIS, DEMEL (7, 9.) können in ein und derselben Segmentkernigen infolge degenerativer Vorgänge Fettgranulationen und echte Spezialgranula nebeneinander vorkommen. SAVINI konnte zeigen, dass neutrophile und eosinophile Gr. mit Scharlachrot gut färbbar sind, was für deren lipoproteide Natur sprechen soll. Nach RIEUX ist bei schweren Infektionskrankheiten für den degenerativen Prozess charakteristisch a) die Jodophilie, b) die degenerulo-graisseuse, die je nach der Schwere der Erkrankung zunimmt und c) die Fragmentation, Rechtsverschiebung, Pyknose, Karyolyse, Karyorrhexie, das Verschwinden der neutrophilen Gr., das Auftreten von Vakuolen im Plasma (SABRAZES). AYNAUD, MOUZON fanden bei Infektionskrankheiten die Vermehrung, Vergrösserung und das Grobwerden der Thrombozyten insbesondere bei kritischem Temperatursturz. PETRY gelang es nach Zertrümmerung der Zellen die Millon-Reaktion zu bekommen, NEUMANN erhielt auf diese Weise ausserdem auch noch die Xanthoprotein- und Ninhydrinreaktion. Nach der Ansicht MÖHLENDORF's werden die basischen Farbstoffe nachdem sie in die Zelle gedrungen sind in der Substanz des Protoplasmas teils gelöst, teils werden sie nach der Diffusion in die sauren Lipide zu Färbung der Gr., der restliche Teil zur Färbung der Plasma-Grundsubstanz verwendet. Nach seiner und SCHULEMANN's Ansicht handelt es sich dabei um einen physikochemischen Vorgang, der mit der Diffusionsfähigkeit und der Dispersität der Farbstoffe sowie mit der Löslichkeit der Lipide zusammenhängt.

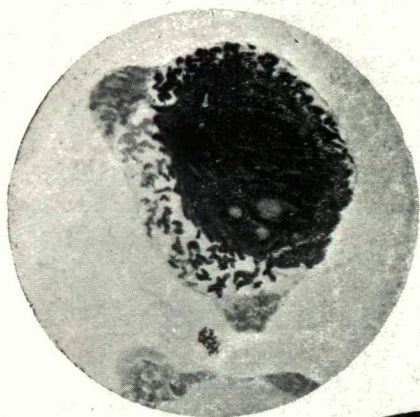
Die grobkörnige Beschaffenheit der Gr. und die Grösse des Kernes stehen mit einander in umgekehrtem Verhältnis. Es scheint, dass die Steigerung der Fragilität des Kernes ein Zeichen der Schwere der Veränderung, der Schädigung der Zellen ist; diese Kernveränderung wieder steht mit der Bildung der Gr. und somit mit der Steigerung der Abwehreinrichtung in Verbindung. Die Zelle verliert allmählich ihr Plasma und zerfällt, der Kern verliert seine Struktur und nachdem sein ganzes Chromatin verbraucht ist, verschwindet er im Kreislauf als Kernschatten und wird schliesslich ausgeschieden.

Zusammenfassung.

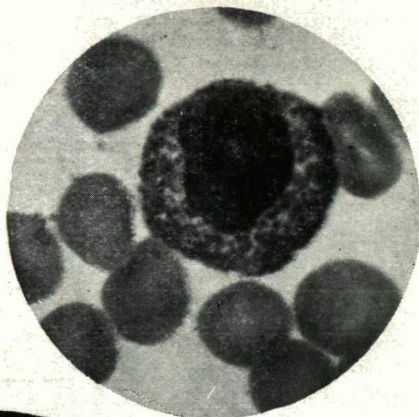
Auf Grund langer Erfahrungen und zahlreicher Untersuchungen, bei Mitverwertung der Mitteilungen zahlreicher anderer Autoren, konnte ich folgendes feststellen: Die Grobkörnigkeit der Granulationen läuft parallel 1. mit der Schwere der Infektion bzw. Intoxikation, 2. mit der Reaktionsfähigkeit des Organismus, 3. mit der Art und mit der ungeschwächten Funktion der Zellen, 4. mit dem klinischen Zustand des Kranken, in schweren Fällen sind die Gr. — unter den oben angeführten Bedingungen — grob, gut färbbar. Ich fand ferner: 5. dass die Gr. in den verschiedenen Phasen der Infektionskrankheiten ein verschiedenes Bild darbieten; im akuten fieberhaften Stadium findet man bei schwerer Toxinwirkung grobe, im fieberfreien Stadium bzw. in der Rekonvaleszenz feine staubförmige Gr. Bei nicht infektiösen Krankheiten finden wir stets die letztere Form. 6. Im allgemeinen lässt sich ein Parallelismus auch mit den Werten der Senkungsgeschwindigkeit nachweisen, bei hohen SG-Werten ist die Grobkörnigkeit meist ausgeprägt, obzwar in der Agonie oder bei Lähmung des Systems dieser Zusammenhang auch gestört sein kann. 7. Bei ausgesprochener Linksverschiebung sind die übrigen degenerativen Symptome massgebend, obzwar in diesen Fällen die Befunde oft nicht befriedigen sind. 8. Bei Hyperleukozytose findet man meist grobe Gr., die auch bei einem Umschwung in Leukopenie bestehen bleiben können. Eine lange anhaltende besonders schwere Toxinwirkung kann die Zerbröckelung der Gr. und eine schwere Veränderung des Plasmas zur Folge haben. 9. Mit der Körpertemperatur scheint im allgemeinen ein Parallelismus vorhanden zu sein. 10. Bei Vorhandensein von groben Gr. und degenerativen Zeichen ist meist die Zahl der Thrombozyten vermehrt.

Es muss betont werden (s. auch NAEGELI, SCHILLING, MATIS), dass in zweifelhaften Fällen das Vorhandensein toxischer Granulationen für das Bestehen einer Infektionskrankheit spricht. In zahlreichen Fällen wird zwar die genaue Untersuchung des Blutbildes über die Lage Aufschluss geben können, bei schweren Infektionen bildet jedoch in prognostischer Hinsicht auch die Untersuchung der toxischen Granulationen ein wichtiges Hilfsmittel, dem daher erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken ist.

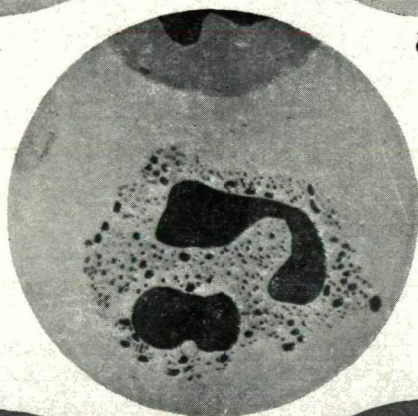
Dr. L. v. VARGA: Die Bewertung der toxischen Neutrophilen Granulationen und der degenerativen Zeichen im Blutbild.



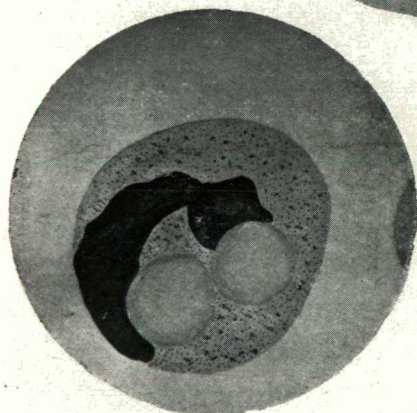
1.



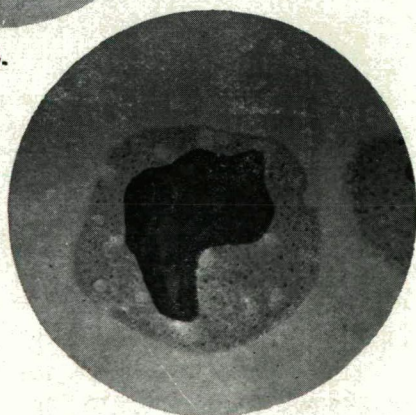
2.



3.



4.



5

